



---

# Radiocirugía en el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales

Dres: Andrés Plasencia Santa María, Aldo Berti Gaspard, Mayer Zaharia Bassan\*, Luis Pinillos Ashton \*, Alfredo Moscol Ledesma \*, Alejandro Castillo Gutiérrez, Cesar Picón Chávez, Ricardo Cabello Mattos, Sandra Guzmán Calcina.

## DEMOGRAFIA

Las metástasis cerebrales son un importante problema en pacientes con cáncer. El 25% fallecen por problemas neurológicos. Las metástasis cerebrales tienen una incidencia en 1 o más casos nuevos sobre 300,000 habitantes cada año <sup>(1)</sup>. De estos, dos tercios tendrán más de 1 lesión. La etiología mas frecuente es el cáncer de pulmón seguida por el cáncer de mama <sup>(1)</sup>. En estudios de autopsia, el 50% de pacientes muertos por cáncer presentan metástasis cerebrales y el 30-40% de estos tienen una lesión única <sup>(2, 3)</sup>. La frecuencia de tumores cerebrales metastásicos parece aumentar debido al incremento de la accesibilidad a estudios de neuroimágenes y detección temprana y debido al tratamiento más efectivo de la enfermedad de fondo <sup>(4)</sup>.

## PRONOSTICO

Una vez diagnosticada, la enfermedad metastásica cerebral tiene un pronóstico ominoso con un escaso margen de sobrevida, a menudo de mala calidad debido a compromiso motor, del lenguaje, cognitivo, visual, etc. El indicador de pronóstico aislado mas importante es la presencia de cáncer sistémico <sup>(1)</sup>. Sin tratamiento, o con corticoterapia sola, la sobrevivencia es muy limitada de 1 a 2 meses.

## TRATAMIENTO

A inicio de los 50, la radioterapia de cerebro completo era el único tratamiento disponible aparte de la corticoterapia y ambas modalidades terapéuticas combinadas extendieron la sobrevida promedio a un rango de 3 a 6 meses <sup>(5 y6)</sup>. En los 80s, la extirpación de una metástasis única más radioterapia llegaron a establecerse en el “estándar de oro” para este subgrupo de pacientes <sup>(5)</sup> siendo igualmente efectiva para aquellos con 2 metástasis, aun si es necesario mas de una craneotomía. La sobrevida promedio global reportada para series quirúrgicas en estos pacientes esta en el rango de 10 a 14 meses <sup>(6)</sup>

En un análisis retrospectivo multicéntrico de la RTOG, aquellos paciente por debajo de 65 años y con una puntuación de Karnofsky de 70 o mas, con un tumor primario controlado sin metástasis sistémicas, tuvieron una sobrevida promedio por encima de 7 meses, mientras aquellos con Karnofsky menor a 70 tuvieron una sobrevida promedio de 2,3 meses <sup>(4)</sup>. Después de la publicación de estos datos, el esquema radioterapéutico favorito se estableció en 30Gy repartido en 10 sesiones de 3 Gy cada uno y el tema ya no se discutió en la literatura por espacio de 10 años o más <sup>(7)</sup>.

Al notar que los pacientes con metástasis solitaria y operables tenían mejor pronostico si eran operadas, al menos 2 ensayos en los 80s y uno en los 90s demostraron que la resección quirúrgica de una metástasis aparentemente única seguida por radioterapia del cerebro



---

completo, tenía una mayor sobrevida que con radioterapia sola <sup>(5,8,9)</sup>. El análisis de la clínica Mayo evaluó el problema del ángulo opuesto: ¿La resección quirúrgica de la metástasis es todo lo que se necesita? El riesgo de la recaída subsiguiente disminuyó del 85% al 21% si se empleaba radioterapia complementaria demostrando que la resección quirúrgica por si sola no era suficiente <sup>(10)</sup>.

De esta forma, una agresiva terapia local (cirugía resectiva), seguida por radioterapia total del cerebro se convirtió en el mejor estándar de tratamiento para pacientes operables con metástasis única en un paciente con control sistémico del cáncer primario al mismo tiempo que se cuestionaba que una dosis radioquirúrgica podría no sustituir a la resección quirúrgica.

### **RADIOCIRUGÍA ESTEROTACTICA**

Durante la década de los 90s la radiocirugía fue llevada a un alto grado de precisión y seguridad a través de sofisticación del software de planificación y de los programas de tratamiento de las imágenes.

La radiocirugía se volvió una modalidad de tratamiento para ciertos trastornos intracraneales hace aproximadamente 3 décadas, pero solamente en esta última década ha sido promovido con una alternativa a la cirugía, en especial para metástasis única <sup>(1)</sup>, o aun, una alternativa a radioterapia total del cerebro para el tratamiento de las metástasis cerebrales <sup>(11)</sup>.

El atractivo de la radiocirugía radica en su precisión y no invisibilidad. Su eficacia, a juzgar por datos retrospectivos, sugiere que es probable que sea superior a la radioterapia de cerebro completo en controlar el crecimiento de las metástasis cerebrales y en prolongar la sobrevida promedio de estos pacientes, de acuerdo con los diferentes reportes, en el rango de 6 a 11 meses <sup>(12, 13, 14)</sup>

### **CIRUGIA VS RADICIRUGIA**

La radiocirugía como una modalidad ambulatoria y no invasiva podría preferirse a una cirugía invasiva bajo anestesia general y con varios días de hospitalización.

Sin embargo, idealmente la cuestión de cual es la modalidad terapéutica mas eficaz debería definirse en un terreno estrictamente científico mediante un estudio randomizado a gran escala, el cual sería muy improbable de realizarse por las grandes dificultades logísticas que conllevaría además de la falta de entusiasmo al respecto.

Pacientes con metástasis cerebrales solitarias pequeñas, con buen status de performance, con enfermedad primaria estable tienen el mejor de los pronósticos ya sea con cirugía o radiocirugía. En esta situación, la realidad dicta que la elección de una de los tratamientos dependerá del grado de dificultad para el acceso a un tratamiento dado. Adicionalmente la cirugía no es muy recomendable para tumores situados en regiones cerebrales críticas o elocuentes o en la profundidad del cerebro por su significativa probabilidad de complicaciones. Sin embargo la erradicación quirúrgica optima de las metástasis, demanda destreza y experiencia por parte del cirujano y existe una “curva de aprendizaje” que muestra que, a menor experiencia del cirujano, menor la probabilidad de éxito y mayor la complicaciones.

De otro lado, la empinada gradiente de dosis entre el margen del tumor y el cerebro sano vecino, lo cual es característico de la radiocirugía, solo puede conseguirse con blancos de pequeño tamaño <sup>(15)</sup> usualmente hasta de 3,5 de diámetro <sup>(16)</sup>. La presencia de mas de una



metástasis también inclina la balanza para la elección de radiocirugía, y es esta situación aun se recomienda combinarla con radioterapia de cerebro total <sup>(16, 17)</sup>.

## EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO

En nuestro Instituto hemos tratado a 15 pacientes portadores de 24 metástasis. Los tumores primarios mas frecuentes fueron mama y pulmón. El tamaño promedio fue de 2,2 cm. La dosis al margen promedio fue 17,3 Gy y el seguimiento de 11 meses. Se consiguió una sobrevida libre de síntomas de 8,2 meses y sobrevida en general de 11 meses.

Presentaron síntomas de radiotoxicidad 2 pacientes, que revertieron con corticoterapia.

## CASO REPRESENTATIVO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 55 años, que acude a nosotros por presentar recurrencia de lesiones metastásicas al cerebro por lo que fue sometida a resección parcial. La paciente llega hemipléjica y afásica, dependiente de corticoides y la RNM mostró dos lesiones, una frontoparietal izquierda de 31 Mm. de diámetro mayor (Figs. 1 y 2) y otra cerebelosa. La espectroscopia sugirió fuertemente actividad tumoral. Tres meses después del tratamiento radioquirúrgico los síntomas de hipertensión endocraneal así como la afasia y hemiplejia remitieron. La paciente volvió a desempeñarse en su trabajo habitual por otros 4 meses en que recae y 2 meses después fallece por progresión de la enfermedad primaria.

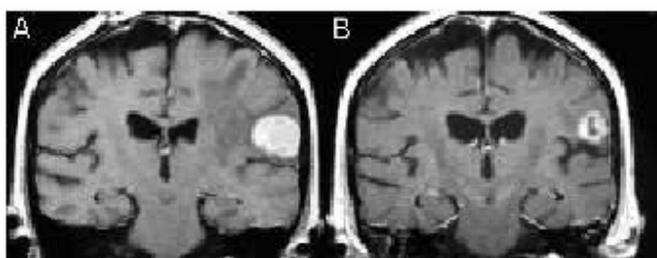


Fig. 1.- Paciente con tumor primario (CA de mama) controlado. Hace 1 año metástasis tratadas con radiocirugía. Viene con recurrencia y 2 metástasis. Afásica y hemipléjica. A) RNM al momento de la reintervención. B) RNM de control a 3 meses. Observe la marcada reducción tumoral y desaparición del edema y del efecto de masa.

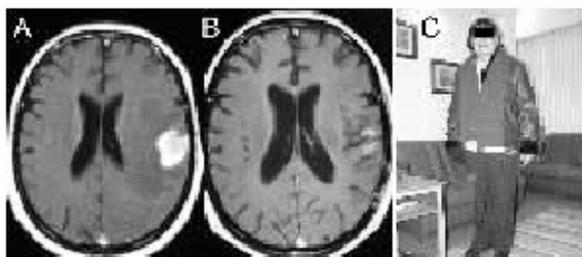


Fig. 2.- A las pocas semanas de la reintervención, revirtió el déficit neurológico con sobrevida funcional de 8 meses. A) y B) antes y después de la radiocirugía. C) Durante este lapso, la paciente dirigió nuevamente su empresa.



---

## CONCLUSION

Puede elegirse radiocirugía para metástasis cerebrales menores de 3,5 cm. De diámetro mayor y con el tumor primario controlado en los siguientes escenarios: 1) Metástasis solitarias y en buenas condiciones neurológicas podrían tratarse con radiocirugía únicamente. 2) Metástasis relativamente radioresistentes tales como melanoma y carcinomas de células renales, 3) Metástasis múltiples, complementando con radioterapia total del cerebro, 4) Metástasis recurrentes. Las indicaciones relativas para radiocirugía sola, radiocirugía, mas radioterapia, radioterapia sola y resección quirúrgica siguen siendo materia de controversia <sup>(18, 19, 20)</sup>. Debido a su probada eficacia y baja morbilidad, la radiocirugía podría indicarse para la mayoría de casos de metástasis cerebrales excluyendo lesiones mayores de 3,5 cm., metástasis numerosas (dependiendo del volumen acumulado y la dosis integral al cerebro) y/o con efecto de masa sintomático, u ocasionando hidrocefalia. En este último caso la cirugía sería la primera consideración terapéutica y cuando sea preciso una biopsia para confirmar una neoplasia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sawaya R. Brain metastases: Gamma Knife or Steel Knife ?. *Annals of Surgical Oncology*, 7 ( 5 ):323-324, 2000
2. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Eng J Med* 344:114-123, 2001
3. Lohr F, Pirzkall A, Hof F, Fleckenstein K, Debus J: Adjuvant therapy of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 20: 50-56, 2001
4. Eichler AF, Loeffler JS: Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 12: 884-898, 2007
5. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 322 494-500, 1990
6. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA ) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group ( RTOG ) brain metastases trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 37: 745-51, 1997
7. Marcou Y, Lindquist C, Adams C, Retsas S, Plowman PN. What is the optimal therapy of brain metastases ? *Clinical Oncology* 13:105-111, 2001
8. Madell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastases from non oat cell lung cancer. *Cancer* 58: 641-9, 1986
9. Noordijk EM, Vecht CJ, Reiche HH, et al. The choice of treatment of single brain metastases should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 29:711-7, 1994
10. Smalley SR, Schray MF, Laws ER, et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases: association of pattern of failure and survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 13:1611-6, 1987
11. Alexander E III, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive non invasive treatment of brain metastases *J Natl Cancer Inst* 87: 34-40, 1995



- 
12. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases *J Neurosurg* 84: 748-54, 1996
  13. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al. A multi-institutional experience with stereotactic experience for solitary brain metastasis *Int J Rad Oncol Biol Phys* 28: 797-802, 1994
  14. Simonova G, Liskak R, Novotny J Jr. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: Prognostic factor for patients *Radiother Oncol* 57:207-213, 2000
  15. Mehta M, Noyes W, Craig B et al. A cost effectivity and cost utility study of radiosurgery vs resection for single brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 39:445-454, 1997
  16. Brada M, Foord T. Radiosurgery for brain metastases. *Clinical Oncology* 14:28-30, 2002
  17. Andrews DW, Scott CB, Sperdutto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665-1672, 2004
  18. Flickinger JC, Kondziolka D: Radiosurgery instead of resection for solitary brain metastases: the gold standard redefined. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 35:185-186, 1996
  19. Shaw EG, Gaspar LE, Gibbs et al. Multiple brain metastases. American Collage of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology* 215: 1121-1128, 2000
  20. Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, et al. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 24:619-625, 1992