

Controversias en el tratamiento de la metástasis encefálica: encuesta multicéntrica

Orlando Cruz García¹, Joel Caballero García², María Del Carmen Llantá Abreu³, Jorge Juan Marinello Guerrero⁴, Oscar Antonio Casanella Saint-Blancard⁵, Rogelio Manuel Díaz Moreno⁶

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Profesor e Investigador Titular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

² Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Especialista de primer grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Dr. Luis Díaz Soto. La Habana. Cuba

³ Licenciada en Psicología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

⁴ Especialista de Segundo Grado en Oncología. Investigador auxiliar. Radioterapeuta. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

⁵ Doctor Licenciado en Biología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana. Cuba

⁶ Físico Médico. Máster en Neurociencias. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana. Cuba

Recibido: 3.1.2015. Aceptado: 24.1.2015. Publicado: 30.1.2015.

Correspondencia: Dr. Joel Caballero García. Servicio de Neurocirugía. Hospital Dr. Luis Díaz Soto. La Habana. Cuba. Correo electrónico: joelcg@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Cruz García O, Caballero García J, Llantá Abreu M, Marinello Guerrero JJ, Casanella Saint-Blancard OA, Díaz Moreno RM. Controversias en el tratamiento de la metástasis encefálica: encuesta multicéntrica. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(2):114–22. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/237>

© 2015 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

www.sld.cu/sitios/neurocuba – www.revneuro.sld.cu

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

Consulta sugerida: Caballero García J, Cruz García O, Llantá Abreu M, Marinello Guerrero JJ, Casanella Saint-Blancard OA, Díaz Moreno RM. Factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica: encuesta multicéntrica. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015;5(2):103–13. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/237>

RESUMEN

Objetivo: Explorar la opinión acerca del manejo de la metástasis encefálica, así como la toma de decisiones en casos puntuales en un grupo de neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos.

Métodos: Se realizó un estudio exploratorio basado en la aplicación de una encuesta a un grupo de neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos. En cada caso se valoraron las percepciones sobre las modalidades de tratamiento del paciente con metástasis encefálica y la modalidad de tratamiento seleccionada ante los cuatro casos problema presentados con metástasis encefálica.

Se tabularon el mayor número de metástasis encefálica considerado como razonable para tratar con radiocirugía y con radioterapia holocraneal. Asimismo, se determinó el porcentaje de los test utilizados para valorar el daño neurocognitivo.

Resultados: Un total de 45 encuestados (62 %) no enviarían al paciente al neurocirujano; 22 encuestados (30 %) no enviarían al paciente al oncólogo; 30 encuestados (41 %) enviarían directamente al paciente al radioterapeuta y 19 encuestados (26 %) no enviarían al paciente al neurooncólogo. Solo 7 encuestados (10 %) enviaría al paciente a todas las especialidades. Las diferencias fueron significativas ($p=0,001$). Acerca del uso de la RTH como modalidad terapéutica, 52 encuestados (71 %) consideraron que su uso debería realizarse en indicaciones precisas. En contraste, 12 especialistas (16 %) declararon que debería utilizarse en todos los casos. En el presente estudio se evidenció que los neurocirujanos son más propensos que los oncorradiólogos a indicar los tratamientos de radiocirugía. Afirmaron desconocer las pruebas utilizadas para valorar el daño neurocognitivo un total de 38 encuestados (52 %). El 6 % de los encuestados no indicaría ninguna.

Conclusiones: Se mantuvieron las discrepancias entre las especialidades para seleccionar la mejor modalidad de tratamiento y algunos planteamientos no corresponden a la evidencia científica actual. También proponemos diseñar futuras investigaciones que involucren a todas las regiones del país con vistas a obtener una evidencia científica de mayor nivel al respecto.

Palabras clave. Conocimientos, actitudes y práctica en salud. Metástasis de la neoplasia. Neoplasias encefálicas. Neurocirugía. Neurología. Radiocirugía.

Controversies about treatment of brain metastasis: multicenter survey

ABSTRACT

Objective: To explore some opinions about handling of brain metastases as well as the decisions taking in punctual cases in a group of neurosurgeons, neurologists, radiotherapeutics and oncologists.

Methods: It was carried out an exploratory study based in survey application to neurosurgeons, neurologists, radiotherapeutics and oncologists group. Opinions about treatment options in patients with brain metastases and treatment option selected in four problem cases were evaluated. The biggest number of brain metastases considered as reasonable to treat with radiosurgery and whole brain radiation therapy were tabulated. Also, the percent of test used to assess neurocognitive damage was determined.

Results: 45 interviewed (62 %) would not send patient to neurosurgery; 22 interviewed (30 %) would not send patient to oncologists; 30 interviewed (41 %) would send the patient directly at the radiotherapeutics, and 19 interviewed (26 %) would not send patient to

neurooncologists. Only 7 interviewed (10 %) would send patients to all the specialties with statistical significance ($p=0.001$). About the use of whole brain radiation therapy like therapeutic modality, 52 interviewed (71 %) considered that their use should be carried out in precise indications. In contrast, 12 specialists (16 %) declared that it should be used in all cases. Current study showed preference of neurosurgeons than oncologists and radiotherapists to indicate radiosurgery. 38 interviewed (52 %) ignore some tests used to assess neurocognitive damage and 6 % interviewed would indicate none.

Conclusions: Discrepancies among specialties to select best treatment modality and some positions don't correspond to current scientific evidence regarding brain metastasis management. We also intend to design future studies that involve all regions of the country for to obtaining more precise scientific evidence.

Key words. Encephalic neoplasms. Health knowledge, aptitudes and practices. Neoplasm metastasis. Neurology. Neurosurgery. Radiosurgery.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la población heterogénea de pacientes con metástasis encefálica es paliativo en un elevado porcentaje de casos, mejorando los síntomas neurológicos debilitantes, con la meta de lograr una combinación óptima de supervivencia global y calidad de vida. La radioterapia holocraneal (RTH) se utiliza con los objetivos de tratar las metástasis identificadas, de realizar profilaxis contra micrometástasis no detectadas en las imágenes, así como impedir la aparición de nuevas metástasis (1,2). Por esto se recomienda para la mayoría de los pacientes que presentan la enfermedad con el objetivo de controlar los síntomas y prolongar la supervivencia (3). Los pacientes que responden a dicha modalidad son usualmente menores de 60 años, con una Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky (KPS) >70 , con neoplasia primaria radiosensible y enfermedad primaria controlada (2). La dosis óptima permanece incierta y los esquemas varían ampliamente en la literatura (4). La utilización de la RTH es controvertida debido a que produce mayor toxicidad neurológica que la RC y al daño neurocognitivo que produce (4,5).

La radiocirugía constituye una modalidad frecuentemente usada como el manejo inicial o la terapia adyuvante a la cirugía o a la RTH (6,7), siendo exitosa en cuanto al control local del 70 al 80 por ciento de los pacientes (8). El advenimiento de la radiocirugía ha significado un avance importante en el manejo de la metástasis encefálica y ha puesto en duda los algoritmos hasta el momento utilizados debido fundamentalmente a que con la utilización de esta modalidad se puede prescindir de los efectos adversos de la RTH (9-11).

La RTH ha constituido por muchos años el tratamiento de "rescate" en pacientes con aparición de nuevas metástasis (fallo en el control a distancia) o progresión de la lesión inicial (fallo en el control local). Sin embargo, en los últimos años se ha planteado la radiocirugía repetida (reirradiación) para estas lesiones, mostrando buenos resultados con un seguimiento de imagen estrecho (8). Los beneficios potenciales de la cirugía deben ser

balanceados con los riesgos de morbilidad y mortalidad postquirúrgica. Es debido a estos hechos que no se conoce con certeza la modalidad o combinación óptima de tratamiento en el grupo de pacientes seleccionados y existen controversias entre los especialistas involucrados en su manejo según diferentes metaanálisis realizados al respecto (9-14).

Durante los cinco últimos años se han realizado un grupo de encuestas internacionales sobre el manejo de la ME. En los años 2007 y 2009 se realizó en San Francisco y Sendai una encuesta a expertos durante el "8th Biennial Congress and Exhibition of the International Stereotactic Radiosurgery Society in San Francisco" y el "18th Annual Meeting of the Japanese Society for Stereotactic Radiosurgery", publicada en el 2010 (15). Este estudio evidenció discrepancias entre los encuestados. Por otra parte, en el 2010 se realizó una encuesta internacional on-line a 445 Oncólogos Radioterapeutas a propósito del "Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control" (16) donde concluyeron que no había uniformidad en la mayoría de las respuestas. Ante un tema tan controvertido a escala internacional y en ausencia de datos relevantes en Cuba resulta necesario planificar políticas de salud en el sentido de conformar algoritmos, grupos de trabajo, centralización de recursos materiales y humanos, y la formación de nuevos recursos.

El presente artículo explora la opinión acerca del manejo de la metástasis encefálica, así como la toma de decisiones en casos puntuales en un grupo de especialistas cubanos (neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos).

MÉTODOS

Diseño, contexto y participantes

Se realizó un estudio descriptivo sobre los factores pronósticos relacionados con la selección de la modalidad de tratamiento del paciente con metástasis encefálica basado en la aplicación de una encuesta a un grupo de neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos, en el período comprendido entre el 1.01.2014 y 31.12.2014.

Tabla 1. Encuesta sobre el manejo del paciente con metástasis encefálica.

Se está realizando un estudio en relación al manejo de la metástasis encefálica. Como es conocido, el tema es muy controvertido y no existe consenso para su manejo integral. Este estudio tiene como objetivo explorar la opinión de diferentes profesionales de Cuba.

Edad: ____ Sexo: ____ Especialidad: _____ Centro: _____

Años de experiencia: en la especialidad: _____ En el manejo de pacientes con metástasis encefálica: _____

Categoría docente: _____ Categoría de investigador: _____

1. ¿Cuál es el especialista al que enviaría un paciente con metástasis encefálica para su manejo? Seleccione la (s) opción (es) que considere. Radioterapeuta____ Oncólogo____ Neurocirujano____ Neurooncólogo____ Clínico____
2. ¿Cuánto sería el periodo de ventana terapéutica permisible posterior al diagnóstico de metástasis encefálica para dar inicio a la modalidad de tratamiento (cirugía-radioterapia) definitivo? Hasta ____semanas.
3. Considera usted a la radioterapia holocraneal como una modalidad de: Uso obligatorio____ Uso solo en condiciones e indicaciones precisas____ No debe ser usada____ No sé____
4. El mayor número de metástasis encefálicas considerado como razonable para tratar con radiocirugía es de: _____
5. El mayor número de metástasis encefálicas considerado como razonable para tratar con radioterapia holocraneal es de: _____
6. Considera usted a las modalidades de radioterapia esterotáctica y radiocirugía como: Imprescindibles cuando se cumplen los criterios____, No son imprescindibles____, No sé ____
7. En relación al uso de radioterapia holocraneal complementaria al uso de radiocirugía en enfermos con metástasis encefálica múltiple: ¿Qué opción usted sugiere?: Siempre usaría radioterapia holocraneal____, El uso de radioterapia holocraneal estaría supeditada a factores como (Edad, diagnóstico histológico, presencia de enfermedad extracraneal activa, control del primario) _____, No sé____
8. ¿Cómo usted considera los posibles daños cerebrales posteriores al uso de radioterapia holocraneal? Altamente significativos____ Moderadamente significativos____ No significativos____ No sé____
9. ¿Qué prueba usted utilizaría con el objetivo de evaluar el daño neurocognitivo en los pacientes con metástasis encefálica sometidos a radioterapia holocraneal? Test de Aprendizaje Verbal de Hopkin____ Examen minimental____Otros. ¿Cuál o cuáles? _____ Ninguno _____ No sé____
10. Caso problema 1. En una paciente de 50 años con 3 lesiones cerebrales distantes unas de otras, menores de 2cm, en áreas de baja elocuencia, sugestivas en los estudios de imágenes de etiología metastásica, con primario desconocido, escala de Karnofsky = 100 puntos y estudios de extensión negativos (no evidencia de lesión extracraneal): ¿Cuál usted sugiere como primera opción? Marque solo una opción. Solo tratamiento sintomático y esteroideo____, Biopsia guiada por estereotaxia o resección de una de las lesiones____, Radioterapia holocraneal____, Radioterapia holocraneal y radiocirugía____, Radiocirugía____, No sé____
11. Caso problema 2. En un paciente de 36 años con una metástasis cerebral parietal derecha de menos de 3,5 cm de diámetro, sin efecto de masa, quística en su totalidad, con escala de Karnofsky = 90 y tumor primario de pulmón controlado (adenocarcinoma): De las opciones terapéuticas que le damos a continuación ¿Cuál usted sugiere? Marque solo una opción. Radioterapia holocraneal____, Cirugía____, Radiocirugía____, Cirugía y radioterapia holocraneal____, Cirugía y radiocirugía al lecho tumoral____, Radioterapia holocraneal y luego radiocirugía____, Radiocirugía y luego radioterapia holocraneal____, Solo tratamiento sintomático y esteroideo____, No sé____
12. Caso problema 3. En una paciente de 35 años con una metástasis temporal mesial derecha de 6 cm de diámetro, con efecto de masa, escala de Karnofsky= 90 puntos y tumor primario de mama (adenocarcinoma), controlado en los estudios de extensión y sin enfermedad extracraneal, de las opciones terapéuticas que le damos a continuación ¿Cuál usted sugiere? marque solo una opción. Radioterapia holocraneal____, Cirugía____, Radiocirugía____, Cirugía y radioterapia holocraneal____, Cirugía y radiocirugía al lecho tumoral____, Radioterapia holocraneal y luego radiocirugía____, Radiocirugía y luego radioterapia holocraneal____, Solo tratamiento sintomático y esteroideo____, No sé____
13. Caso problema 4. En un paciente de 42 años de edad con 5 metástasis cerebrales supratentoriales sin efecto de masa, cada una con menos de 3,5 cm de diámetro, con una escala de Karnofsky = 80 puntos y tumor primario de mama controlado (adenocarcinoma) de las opciones terapéuticas que le damos a continuación, marque la (s) opciones que considere correctas. Tratamiento sintomático y esteroides____, Radioterapia holocraneal____, Radioterapia holocraneal y radiocirugía____, Radiocirugía repetida____, No sé____

Por favor: Si considera importante alguna otra opinión sobre el tema en investigación, que no se haya recogido en la encuesta, le agradeceríamos sus valoraciones.

Muchas gracias por sus criterios. Serán muy valiosos a los fines de esta investigación.

Firma del participante

Firma del encuestador

Firma de un testigo

La muestra estuvo constituida por los profesionales de las especialidades de Neurología, Neurocirugía y Oncología de

los hospitales Dr. Luis Díaz Soto, Calixto García e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como los

profesionales de Oncología y Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se incluyeron estas especialidades teniendo en cuenta que son las que más se relacionan con el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con metástasis encefálica.

Variables y estadística

Los detalles para la confección de la encuesta que permitió la recogida de las variables se recogen en el artículo "Factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica: encuesta multicéntrica" (Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015;5(2)). En cada caso se valoraron las percepciones sobre las modalidades de tratamiento del paciente con metástasis encefálica y la modalidad de tratamiento seleccionada ante los cuatro casos problema presentados con metástasis encefálica.

Los datos almacenados previamente en una base de datos electrónica. Los resultados se presentaron en forma tabular y gráfica. Se tabularon el mayor número de metástasis encefálica considerado como razonable para tratar con radiocirugía y con radioterapia holocraneal acorde a la respuesta en: 1, 2 a 5, 6 a 10, y No sé. Asimismo, se determinó el porcentaje de los test utilizados para valorar el daño neurocognitivo (Test de aprendizaje verbal de Hopkin, examen minimental, otros, ninguno, no sé).

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por los Consejos Científicos y Comités de ética de los centros hospitalarios de los autores. A los sujetos de la investigación se les explicaron los objetivos del estudio, la importancia de su participación y su consentimiento para participar en el mismo. Formó parte de esta demanda de cooperación la confidencialidad de la información y el derecho de los sujetos a la autonomía, pudiendo decidir no participar en la investigación sin que esto les traiga consecuencias negativas. Ningún caso rechazó su adhesión al protocolo de investigación.

RESULTADOS

Fueron encuestados un total de 73 profesionales. De ellos 23 neurocirujanos, 26 oncólogos, 12 radioterapeutas y 12 neurólogos. Las características adicionales de los encuestados se detallan en el artículo "Factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica: encuesta multicéntrica".

Percepciones sobre las modalidades de tratamiento del paciente con metástasis encefálica

Un total de 45 encuestados (62 %) no enviarían al paciente al neurocirujano; 22 encuestados (30 %) no enviarían al paciente al oncólogo; 30 encuestados (41 %) enviarían directamente al paciente al radioterapeuta y 19 encuestados (26 %) no enviarían al paciente al neurooncólogo. Solo 7 encuestados (10 %) enviaría al paciente a todas las especialidades. Las diferencias fueron significativas ($p=0,001$).

El periodo de ventana terapéutica permisible posterior al diagnóstico de metástasis encefálica reportado para dar inicio a la modalidad de tratamiento definitivo promedio fue de 2,6 semanas.

Una minoría de 14 encuestados (19 %) consideraron aceptable un periodo de >4 semanas ($p=0,422$).

Acerca del uso de la RTH como modalidad terapéutica, 52 encuestados (71 %) consideraron que su uso debería realizarse en indicaciones precisas. En contraste, 12 especialistas (16 %) declararon que debería utilizarse en todos los casos. Los neurocirujanos, oncólogos y neurólogos presentaron una mayor tendencia al uso en indicaciones precisas, mientras que los radioterapeutas a la indicación obligatoria en todos los casos ($p=0,050$).

Para 39 encuestados (53 %), el mayor número de metástasis encefálicas considerado razonable para tratar con radiocirugía fue entre 2 y 5 mientras que 18 (25 %) manifestaron no saber ($p=0,000$) (**Tabla 1**). Según el mayor número de metástasis considerado como razonable para tratar con RTH, 38 encuestados (52 %) refirieron no saber la respuesta mientras que para 28 (38 %) el número fue de 2 a 5. Los neurocirujanos y radioterapeutas presentaron tendencia a tratar como máximo número de 2 a 5 lesiones mientras que los oncólogos a manifestar desconocimiento ($p=0,000$) (**Tabla 2**).

Las modalidades de RTH y radiocirugía fueron señaladas por 58 encuestados (80 %) como imprescindibles para el manejo de estos pacientes. Por otro lado, para 9 encuestados (12 %) estas modalidades no son imprescindibles ($p=0,093$). Un 8 % afirmó desconocer la conducta a seguir.

En relación al uso de RTH complementaria al uso de radiocirugía en estos enfermos, el 75 % de los radioterapeutas y de los neurólogos siempre usarían RTH. El 33 % de los encuestados siempre usarían RTH. El 15 % de los encuestados desconocía la respuesta ($p=0,000$).

Modalidad de tratamiento seleccionada ante los casos presentados con metástasis encefálica

En el caso 1 seleccionaron la biopsia un total de 35 encuestados (48 %). En este sentido predominaron las opiniones de neurocirujanos y oncólogos. Decidieron indicar tratamiento específico sin establecer diagnóstico 36 encuestados (49 %) ($p=0,000$). Para el segundo caso 20 encuestados (27%) no incluyeron la cirugía dentro de las opciones terapéuticas. No se encontró asociación entre variables ($p=0,10$).

En el tercer caso hubo 37 encuestados que no incluyeron la cirugía dentro de las modalidades de tratamiento lo que significó un 51%. Los neurocirujanos presentaron mayor tendencia en la decisión de operar ($p=0,000$). Ante el caso 4

Tabla 2 Mayor número de metástasis encefálica considerado como razonable para tratar con radiocirugía o radioterapia holocraneal.

Modalidad terapéutica	Número a tratar	Especialidad de los encuestados				Total	p	
		Neurocirugía	Radioterapia	Oncología	Neurología			
Radiocirugía	1	2	0	7	0	9	0,000	
	2 a 5	9	9	15	6			
	6 a 10	4	3	0	0			7
	No sé	8	0	4	6			18
Radioterapia holocraneal	1	0	0	3	0	3	0,000	
	2 a 5	11	8	5	4			28
	6 a 10	3	0	0	1			4
	No sé	9	4	18	7			38
Total		23	12	26	12	73		

solamente 23 encuestados (32 %) incluyeron la radiocirugía dentro de las modalidades de tratamiento. Los radioterapeutas y oncólogos favorecieron la RTH ($p=0,000$).

Evaluación de los daños posteriores al uso de la RTH

Los daños posteriores al uso de RTH no son significativos para el 11% de los encuestados. El 11 % desconocía la respuesta y para 2 radioterapeutas los daños no son significativos (lo que corresponde con el 17 % de los radioterapeutas). El 59 % consideró los daños como moderadamente significativos. No se encontró diferencia entre las especialidades ($p=0,129$).

Afirmaron desconocer las pruebas utilizadas para valorar el daño neurocognitivo un total de 38 encuestados (52%). El 6 % de los encuestados no indicaría ninguna. Dos encuestados mencionaron el test de Raven mientras que otros dos sugirieron una batería cognitiva más completa. Las diferencias fueron significativas entre las especialidades ($p=0,000$) (Figura).

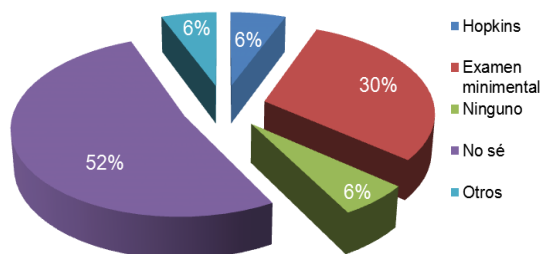


Figura. Pruebas señaladas por los encuestados para valorar el daño neurocognitivo.

DISCUSIÓN

Especialidad o grupo multidisciplinario rector del manejo del paciente

Constituye un hecho conocido que los pacientes con metástasis encefálica requieren atención interdisciplinaria e integral. Para la mayoría de los autores el asesoramiento personalizado del tratamiento es la mejor opción en la obtención de mejores resultados (21,22). Llama la atención la heterogeneidad de las respuestas tanto entre las diferentes especialidades como dentro de una misma especialidad ($p=0,001$) en relación a que especialidad o grupo multidisciplinario debe regir el manejo de estos enfermos.

Que el mayor porcentaje de los encuestados refiriera que enviaría a los enfermos con metástasis encefálica al radioterapeuta en primera opción podría ser considerado una afirmación inquietante. Debemos tener en consideración que en la mayoría de las series aproximadamente un 40 % de los pacientes podrían ser portadores de lesiones únicas y muchos de ellos se beneficiarían de la remoción quirúrgica, otro porcentaje de enfermos son portadores de lesiones únicas o múltiples, sin primario conocido, donde la biopsia o la remoción de una de las lesiones juega un papel importante en el diagnóstico (3). De igual manera, la cirugía es preferida cuando la lesión se localiza en región temporal o en la fosa posterior porque la radioterapia puede aumentar el edema y elevar la presión intracraneana, sobre todo si existe hidrocefalia obstructiva. Finalmente, aunque no siempre existan estas indicaciones, el papel de la cirugía en estos pacientes es incuestionable y en no pocas ocasiones la enfermedad puede constituir una urgencia oncológica, donde un tratamiento quirúrgico oportuno contribuye a incrementar la supervivencia. Incluso un grupo de pacientes con metástasis múltiples se pueden beneficiar de la modalidad quirúrgica (23).

Los pacientes que recibieron tratamientos previos con RTH o radiocirugía, y que mostraron fracaso en el control de la/las metástasis o sufrieron radionecrosis sintomática se benefician con la cirugía (19). Las lesiones quísticas, igualmente constituyen una indicación de cirugía o evacuación por punción del contenido líquido, para dar paso a una segunda opción de tratamiento. Existe el fundamento de que no debe ser irradiado el líquido y que la evacuación de este permite disminuir el área total de irradiación y de esta forma se favorece poder elevar la dosis localmente y proteger los órganos de riesgos cercanos (23-25). También, se debe considerar que la modalidad de radiocirugía es aplicada por neurocirujanos o grupos interdisciplinarios donde estos se encuentran incluidos. Pero esta modalidad no es lo frecuente en nuestro país, donde solo dos centros cuentan con esta opción de tratamiento.

El mayor porcentaje de enfermos no son evaluados de forma personalizada por grupos interdisciplinarios especializados en su manejo, como en gran parte se ejemplifica en el estudio sobre mortalidad en diferentes instituciones de La Habana (25). En la investigación de una muestra de 945 fallecidos con metástasis encefálica en un periodo de tres años el 39,6 % de los enfermos presentó lesiones únicas y solo fueron realizados un porcentaje extremadamente bajo de procedimientos quirúrgicos (12,3 %). Aunque la RTH fue utilizada en el 48,7 % de la muestra, la supervivencia fue de solo 3,4 meses. La supervivencia fue más baja que en los reportes internacionales actuales sobre el tema (10-12,21-23).

De igual forma es notable que en la pregunta donde se ilustra un caso típico de un enfermo con metástasis encefálica única, controlado en los estudios de extensión y sin enfermedad extracraneal, cuya modalidad de tratamiento debía ser incluida la cirugía, solo un 56 % de todos los encuestados incluyó esta modalidad dentro de las opciones de tratamiento. Correspondió al 91 % de los neurocirujanos, el 50 % de los neurólogos, el 41,6 % de los radioterapeutas y solo el 34,6 % de los oncólogos. Si lo comparamos con los resultados de una encuesta internacional realizada *on-line* a oncólogos radioterapeutas en el 2010 (16), el 78 % escogió la resección quirúrgica para una metástasis encefálica con crecimiento, sintomática y quirúrgicamente accesible que había sido previamente tratada con radiocirugía y que el paciente presentaba enfermedad extracraneal controlada y buen estado de desempeño.

En lo referido a las metástasis encefálicas sin neoplasia primaria conocida, el 47 % de los encuestados estableció diagnóstico mediante biopsia o remoción de una de las lesiones. Se

destacan los oncólogos con un 53,8 % y por último los radioterapeutas con un 33,3 %. Esto corresponde con lo planteado por varios autores, pues es conocido que la confirmación histopatológica constituye un tópico crucial. Incluso esta reportado que en pacientes que presentan una o más lesiones cerebrales y un cáncer sistémico conocido, del 5 al 11 % las lesiones cerebrales son no metastásicas (abscesos cerebrales, tumores primarios, granulomas, o hemorragias (13). Por otra parte, el 43 % de los encuestados decidió tratar estos pacientes sin confirmarse un diagnóstico, decisión que no corresponde con lo planteado anteriormente. El 11 % afirmó desconocer la conducta a seguir. Los resultados también fueron variables entre las diferentes especialidades y dentro de una misma especialidad.

En relación a la conducción de las denominadas lesiones quísticas un 70 % de los encuestados incluyó la cirugía como modalidad sola o combinada en un enfermo con lesión única quística y un 7 % de los encuestados afirmó desconocer la conducta a seguir. Lo más llamativo fue que el 23 % de los facultativos seleccionaron una modalidad de radioterapia en una paciente con lesión única quística, y aquí se encontraba el 66 % de los radioterapeutas. Los autores del presente estudio opinan que la RTH ha constituido la norma durante casi 50 años por la facilidad de su aplicación y beneficio paliativo para los pacientes con metástasis sintomáticas. También ha sido demostrado que retarda o previene el crecimiento de metástasis clínicamente no aparentes. Sumado esto a la menor complejidad del método en comparación con la cirugía o la radiocirugía, y a la visión fatalista que existe ante el paciente con metástasis encefálica, hacen que entre otros factores, el mayor porcentaje de los enfermos sean enviados al radioterapeuta.

Teniendo en cuenta todos estos elementos, el neurocirujano en conjunto con otras especialidades debe evaluar la indicación quirúrgica o de radiocirugía en estos pacientes. En nuestra opinión la metástasis encefálica deben ser manejadas por grupos interdisciplinarios con experiencia, en centros que cuenten con acceso a todas las modalidades de tratamiento, incluyendo los expertos en el manejo de las lesiones primarias. La individualización del tratamiento debe ser el rasgo distintivo en la práctica médica oncológica moderna.

Número de metástasis encefálicas considerado como razonable para tratar con RTH y radiocirugía

Según los resultados de este estudio, el mayor número de metástasis encefálicas considerado

como razonable para tratar con radiocirugía fue de tres como promedio entre todas las especialidades, con un máximo de cinco entre los neurocirujanos. Estos resultados no se encuentran en concordancia con los de la encuesta realizada a propósito del “*Annual Meeting of Radiosurgery*” en San Francisco (15), donde el rango de lesiones considerado a tratar con radiocirugía fue de 2 a 50. Según la realizada en Sendai fue de 3 a 50 lesiones. En San Francisco la mediana de pacientes a tratar con radiocirugía fue de 5 y el promedio de 6,7. En Sendai la mediana fue de 11 y el promedio de 10. En ambos estudios el 83 % de los encuestados consideró razonable tratar más de 5 metástasis. Por otra parte, en San Francisco el 22 % y en Sendai el 57 % de los encuestados consideraron razonable tratar más de 10 metástasis. En estas encuestas los neurocirujanos recomendaron más la radiocirugía para pacientes con más de 5 metástasis que los radioterapeutas y oncólogos (en San Francisco 69 % *versus* 39 % y en Sendai 93 % *versus* 54 %).

En relación con la RTH el mayor número de metástasis encefálicas considerado como razonable para tratar fue de 4 en sentido general y de 5 para los neurocirujanos. Llama la atención que ningún radioterapeuta precisó el número, lo que es representativo de que este no constituye para ellos un factor importante en la determinación. Tomando como base la denominada medicina sustentada en la evidencia, la mayoría de nuestros facultativos pudieran considerar la posibilidad de no remitir a un paciente con más de 5 metástasis cerebrales a una consulta de evaluación para realización de un proceder de radiocirugía. La práctica histórica lo consideraría aceptable, y es lo que puede estar ocurriendo en nuestro medio en la mayoría de las ocasiones, por lo que a este enfermo se le podría ofrecer la RTH sola como posible opción terapéutica.

El tratamiento de las metástasis cerebrales con radiocirugía es un proceso que demanda de esfuerzo. Se requiere de una minuciosa identificación de cada metástasis a tratar y la confección de planes de tratamiento individuales que solo pueden comenzar después que haya pasado toda la programación de pacientes que reciben radioterapia fraccionada. Esto pudiera conllevar a que la radiocirugía con un acelerador general puede extenderse en el horario de la tarde o noche en los pacientes con metástasis encefálica múltiple. Ello, tal vez, pudiera conducir a una mayor probabilidad de que un radioterapeuta muy ocupado decline en ofrecerle la radiocirugía a un paciente con metástasis múltiples, en particular si se requiere del tratamiento adicional de salvamento con RTH. A lo anterior, se añade que el equipamiento utilizado para la realización de una u

otra modalidad de tratamiento se identifica como una variable significativa al evaluar si los facultativos individuales tratarían o no a un paciente con la radiocirugía. En Cuba con solo dos centros que poseen la tecnología para realizar los procedimientos de radiocirugía y solamente dos especialistas en neurocirugía entrenados para realizar estos procedimientos dirigidos al tratamiento de metástasis encefálicas, es lógico pensar que no existirán muchas indicaciones de radiocirugía, ni un número elevado de metástasis a tratar con radiocirugía.

En el presente estudio se evidenció que los neurocirujanos son más propensos que los oncorradiólogos a indicar los tratamientos de radiocirugía. Esto parece reflejar las diferencias existentes en materia de experiencia y entrenamiento profesional. Los neurocirujanos implementan tratamientos focales para las lesiones intracraneales en aras de un mejor efecto terapéutico y raramente aprecian los beneficios de la RTH. Sin embargo, se enfrentan a sus desventajas durante la práctica. Para un radioterapeuta el empleo de un tratamiento regional como la RTH constituye algo común, fácil de implementar y puede prevenir la progresión de una enfermedad subclínica hacia metástasis clínicamente evidentes, así como contribuir a controlar las metástasis más grandes que reciben tratamientos focales como la resección o la radiocirugía. La ausencia de estudios clase I que sustenten el uso de la radiocirugía sola para pacientes con más de 5 metástasis cerebrales que impliquen importantes logros, como las funciones neurocognitivas a corto plazo, aportan una buena justificación para la existencia de esta práctica.

Evaluación de los daños posteriores al uso de la RTH

Se muestra que en sentido general existió desconocimiento sobre los daños neurocognitivos a estos pacientes. Es necesario destacar que en el ensayo clínico publicado por Chang et al (26) se evidenció que el deterioro cognitivo en el grupo de los pacientes tratados con radiocirugía con 1 a 3 metástasis encefálicas fue menor que en los pacientes tratados con RTH y radiocirugía. Este estudio con alto nivel de evidencia confirmó la desventaja de la RTH en cuanto a los daños neurocognitivos. Estos resultados favorecen la filosofía de tratamiento focal con el uso de la radiocirugía sola para la metástasis encefálica múltiple. De hecho, se ha planteado que la radiocirugía podría constituir el tratamiento estándar de primera línea en estos pacientes, incluso con más de 5 lesiones. La RTH sería reservada como tratamiento de salvamento en pacientes que

desarrollan metástasis en leptomeninges o metástasis parenquimatosas miliares (15).

Respecto a la consideración acerca de las modalidades de RTH y radiocirugía el 10 % de los encuestados no consideró imprescindibles estas modalidades en el manejo de pacientes con metástasis encefálicas y un 8 % afirmó desconocer la conducta a seguir, cifras preocupantes si se tiene en cuenta que el papel de ambas modalidades se ha demostrado ampliamente en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas (9-11).

Limitaciones y proyecciones del estudio

Debido a la participación de centros hospitalarios de la ciudad de La Habana y de estudios nacionales similares resulta imposible llegar a conclusiones definitivas. Además, las recomendaciones actuales de los tratamientos a indicar en el paciente con de la metástasis encefálica se conforman a partir de la experiencia individual.

Se mantuvieron las discrepancias entre las especialidades para seleccionar la mejor modalidad de tratamiento y algunos planteamientos no corresponden a la evidencia científica actual. También proponemos diseñar futuras investigaciones que involucren a todas las regiones del país con vistas a obtener una evidencia científica de mayor nivel al respecto.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las licenciadas: Laura Mejías Rojas, Rosalía Fuentes Sosa, Yanelys Martínez Ochoa. A los doctores: Daysi Chi Ramírez, Ramón del Castillo Bahi, Misleidy Nápoles Morales, Erasmo Gómez Cabrera, Nelido Gonzales Fernández, José Hernán Salas Rubio, Iomill Morales Pérez, Sandra Igarza Barriel, Pablo Pérez La O, Cecilia Cañizares, Jacinto Rojas de la Coba, Esteban Roig Fabre, Jorge Lerma López, Jorge Luis Rodríguez Loureiro, Norbery Jorge Rodríguez de la Paz, Tania Margarita Cruz Hernández, y Zenaida Hernández Díaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009454. doi: 10.1002/14651858.CD009454.pub2.
2. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhart R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
3. Moriyama M. Indicators of social change. Problems in the measurement of health status. *New York Russel Sage Foundation* 1998;48(3):23-5.
4. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices

- for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70 (2):510-4.
5. Knisely JPS, Yamamoto M, Gross CP, Castrucci WA, Jokura H, Chiang VLS. Radiosurgery alone for 5 or more brain metastases: expert opinion survey. *J Neurosurg.* 2010;113(Special Supplement):84-9.
6. Niibe Y, Hayakawa, K. Oligometastases and oligorecurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(2):107-11. doi: 10.1093/jjco/hyp167.
7. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, Proescholdt MA. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir.* 2010;152(11):1887-92.
8. Rabadán AT, Diez B, Martínez AM, Antico J, Saidón P, Christiansen S, et al. Consenso para el tratamiento de las metástasis cerebrales. *Rev argent neurocir.* 2006;20(4):179-93.
9. Sakamoto J, Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M, Kikuchi R, Nakajima D, et al. Prognostic factors for patients in postoperative brain metastases from surgically resected non-small cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(1):50-6. doi: 10.1007/s10147-012-0503-8.
10. Lonser RR, Song DK, Klapper J, Hagan M, Auh S, Kerr PB, et al. Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy. *J Neurosurg.* 2011;115(1):30-6.
11. Palmieri D, Duchnowska R, Woditschka S, Hua E, Qian Y, Biernat W, et al. Profound prevention of experimental brain metastases of breast cancer by temozolomide in an MGMT-dependent manner. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(10):2727-39.
12. Gil-Gil MJ, Martínez-García M, Sierra A, Conesa G, Del Barco S, González-Jiménez S, et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(5):436-46. doi: 10.1007/s12094-013-1110-5.
13. Braccini AL, Azria D, Mazon JJ, Mornex F, Jacot W, Metellus P, et al. How to treat brain metastasis in 2012? *Cancer Radiother.* 2012;16(4):309-14.
14. Berghoff AS, Ilhan-Mutlu A, Wöhrer A, Hackl M, Widhalm G, Hainfellner JA, et al. Prognostic significance of Ki67 proliferation index, HIF1 alpha index and microvascular density in patients with non-small cell lung cancer brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2014;190(7):676-85.
15. Peev NA, Tonchev AB, Penkowa M, Kalevski SK, Haritonov DG, Chaldakov GN. Cell proliferation index predicts relapse of brain metastases in non-irradiated patients. *Acta Neurochir.* 2008;150(10):1043-8.
16. Zakaria R, Das K, Bhojak M, Radon, M, Walker C, Jenkinson MD. The role of magnetic resonance imaging in the management of brain metastases: diagnosis to prognosis. *Cancer Imaging.* 2014;14(1):8.
17. Villaruz LC, Kubicek GJ, Socinski MA. Management of Non-Small Cell Lung Cancer with Oligometastasis. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):333-41. doi: 10.1007/s11912-012-0240-1.
18. Niibe Y, Kuranami M, Matsunaga K, Takaya M, Kakita S, Hara T, et al. Value of high-dose radiation therapy for isolated osseous metastasis in breast cancer in terms of oligo-recurrence. *Anticancer Res.* 2008;28(6):3929-31.
19. Wang Y, Wang E, Pan L, Dai J, Zhang N, Wang X, et al. A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema. *J Neurooncol.* 2014;119(2):369-76. doi: 10.1007/s11060-014-1488-0.
20. Oh Y, Taylor S, Bekele BN, Debnam JM, Allen PK, Suki D, et al. Number of Metastatic Sites Is a Strong Predictor of Survival in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer With or Without Brain Metastases. *Cancer.* 2009;115(13):2930-8.
21. McDonald D, Schuler J, Takacs I, Peng J, Jenrette J, Vanek K. Comparison of radiation dose spillage from the Gamma Knife Perfexion with that from volumetric modulated arc

- radiosurgery during treatment of multiple brain metastases in a single fraction. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:51-9. doi: 10.3171/2014.7.GKS141358.
22. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2005;76(5):765-73.
 23. Eliyas JK, Bailes J, Merrell R, O'Leary S. NT-15 Stereotactic laser thermal ablation of recurrent posterior fossa metastatic lesion: description of new technology for infratentorial tumors refractory to conventional therapies. *Neuro-Oncology.* 2014;16(5):162.
 24. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47(5):649-55.
 25. Higuchi F, Kawamoto S, Abe Y, Kim P, Ueki D. Effectiveness of a 1-day aspiration plus Gamma Knife surgery procedure for metastatic brain tumor with a cystic component. *J Neurosurg.* 2012;117(1):17-22.
 26. Ebinu JO, Lwu S, Monsalves E, Arayee M, Chung C, Laperriere NJ. Gamma Knife Radiosurgery for the Treatment of Cystic Cerebral Metastases. *Radiation Oncology.* 2013;85(3):667-71.
 27. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol.* 2009;92(3):275-82. doi: 10.1007/s11060-009-9839-y.
 28. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Moraes Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1155-61.
 29. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):218-24.
 30. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-4.
 31. Sundaresan P, Yeghiaian-Alvandi R, Gebiski V. Prognostic index to identify patients who may not benefit from whole brain radiotherapy for multiple brain metastases from lung cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2010;54(1):69-75. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02140.x.
 32. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):993-9.
 33. Nieder C, Marienhagen K, Geinitz H, Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for patients with brain metastases. *Acta Oncologica.* 2009;48(3):457-9.
 34. Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O, Hirai T, Ono J, Saeki, et al. Testing different brain metastasis grading systems in stereotactic radiosurgery: Radiation Therapy Oncology Group's RPA, SIR, BSBM, GPA, and modified RPA. *J Neurosurg.* 2012;117(1):31-7.