ONCOLOGÍA
roe-solca.ec REVISION NARRATIVA

Manejo multidisciplinario de las metástasis cerebrales: una revisión actualizada y un cambio de paradigma

Multidisciplinary management of brain metastases: An updated review and paradigm shift

Andrés Imbaquingo Cabrera[1]*, J. Santiago Madera-Obando[2], Iván Eduardo Maldonado Noboa[3], José Castillo Avellán[4], Bárbara León-Micheli[5], Raúl Galárraga-Campoverde[6], Lennyn Estuardo Albán-León[7]

1. Servicio de Radioterapia, Hospital Oncológico "Solon Espinoza Ayala", SOLCA Núcleo de Quito, Ecuador.
2. Servicio de Oncología Clínica/Neuro-Oncología, Hospital Vozandes Quito-Ecuador
3. Servicio de Oncología / Cáncer Oncología/Cáncer de Mama, Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador
4. Servicio de Oncología, Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Quito, Ecuador
5. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador
6. Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España.
7. Servicio de Neuroradiología, Hospital Metropolitano Quito-Ecuador.

***Correspondencia:**

Radioterapia.quito@gmail.com

Dirección: VG7J+8C Quito, Av. Eloy Alfaro 5394, Quito 170138. Servicio de radioterapia, Hospital Oncológico "Solon Espinoza Ayala", SOLCA Núcleo de Quito, Teléfono [593] 096 333 3000.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 21 de Febrero 2022
Aceptado: 12 de Julio, 2022
Publicado: 13 de Agosto, 2022
Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza

Cita:
Imbaquingo A, Madera-Obando S, Maldonado I, Castillo J, León B, Galárraga R, Albán L. Manejo multidisciplinario de las metástasis cerebrales: una revisión actualizada y un cambio de paradigma. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(2):224-243.

DOI: https://doi.org/10.33821/635

Copyright Imbaquingo A, et al. This article is distributed under the terms of Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0, which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Resumen

Introducción: Las metástasis cerebrales (MC) representan una problemática importante de la salud pública, en promedio el 30% de los pacientes oncológicos desarrollarán MC siendo importante causa de morbilidad, ansiedad y mortalidad. El tratamiento con radioterapia, cirugía y sistémico son los pilares para el tratamiento y han tenido una evolución importante en la última década.

Propósito de la revisión: Se proporciona información actualizada en relación a epidemiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de metástasis cerebrales desde un enfoque multidisciplinario para lograr individualizar su abordaje con el objetivo de proporcionar control oncológico y calidad de vida. También se discuten el acceso a nuevas terapias sistémicas, técnicas quirúrgicas y disponibilidad de tecnología para ofrecer técnicas avanzadas de radioterapia.

Mensaje principal: Conocer mutaciones específicas y receptores diana de los tumores permite elegir quimio-inmunoterapia o terapias dirigidas actuales que ofrecen mejor potencial de control tanto a nivel sistémico como intracraneal. La secuenciación de los tratamientos sistémicos y locales (cirugía, radiocirugía, radioterapia holocraneal) deben ser discutidos desde un enfoque multidisciplinario.

Conclusión: Es importante poder estimar el pronóstico de los pacientes con MC, esto determinará la conducta terapéutica que puede variar desde cuidados sintomáticos hasta tratamientos más agresivos como resección neuroquirúrgica o radiocirugía.

Palabras claves:
DeCS: Metástasis Cerebral, Pronóstico, Tratamiento, Cirugía, Radiocirugía, Inmunoterapia, Terapia Dirigida.

DOI: 10.33821/635

Abstract

Introduction: Brain metastases (BMs) represent a significant public health problem. An average of 30% of cancer patients develop BM, which is a significant cause of morbidity, anxiety, and mortality. Radiotherapy, surgery, and systemic treatment are the mainstays of treatment and have evolved significantly in the last decade.

Purpose of the review: Updated information on the epidemiology, diagnosis, prognosis, and treatment of brain metastases from a multidisciplinary approach is provided to enable an individualized approach aimed at cancer control and quality of life. Access to new systemic therapies, surgical techniques, and availability of technology for advanced radiotherapy techniques are also discussed.

Main message: Knowledge of specific mutations and targets of tumor receptors allows the selection of chemoimmunotherapy or current targeted therapies that offer better control potential at the systemic and intracranial levels. The sequence of systemic and local treatments (surgery, radiosurgery, whole brain radiation therapy) should be discussed as part of a multidisciplinary approach.

Conclusion: It is essential to estimate the prognosis of patients with BM, given that this will determine the therapeutic behavior that can range from symptomatic care to more aggressive treatments such as neurosurgical resection or radiosurgery.

Keywords:
MESH: Brain Metastases, Prognosis, Treatment, Surgery, Radiosurgery, Immunotherapy, Targeted Therapy.

DOI: 10.33821/635

Introducción

El concepto erróneo frecuente de médicos y pacientes con respecto al pronóstico de las metástasis cerebrales (MCs) (Figura 1) ha provocado que esta población reciba menos atención, lo que lleva a un enfoque nihilista del manejo clínico. Sin embargo, las MCs representan un importante problema de salud pública, considerando que su aparición es diez veces más común que los tumores cerebrales malignos primarios y es una causa significativa de morbilidad, ansiedad y mortalidad [1].

La optimización de tratamientos sistémicos, neuroquirúrgicos y de radioterapia da como resultado una mejor tasa de supervivencia del cáncer. Además, se ha demostrado que un mejor acceso a las imágenes de diagnóstico aumenta la incidencia de MCs. Se ha descrito que del 20 al 40% de los pacientes con cáncer desarrollarán MCs [2, 3].

En el pasado, la MC se consideraba un cáncer terminal con una expectativa de vida de solo un mes. En 1950, -la radioterapia de cráneo total (RTCT) se introdujo como tratamiento estándar y aumentó la esperanza de vida de 4 a 6 meses. Estudios posteriores establecieron la resección quirúrgica seguida de RTTC como el tratamiento estándar para pacientes con metástasis únicas y buen estado funcional (Karnofski ≥ 70 o ECOG ≥ 2) [4, 5].

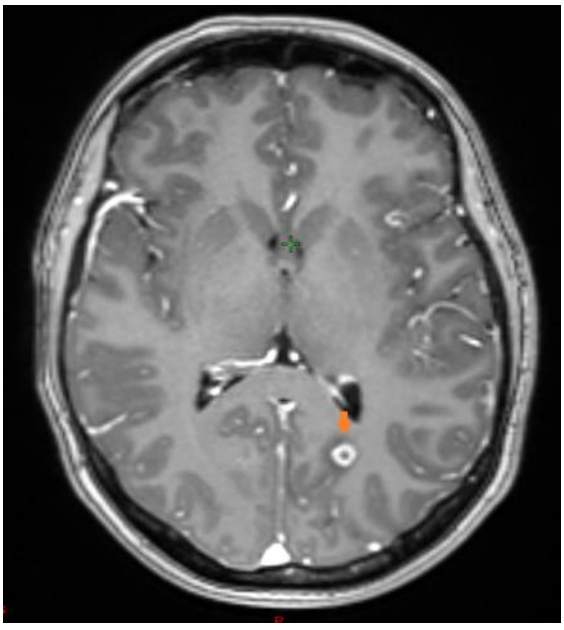

Figura 1. Imagen de .resonancia magnética, T1+ gadoliniumvista axial. La flecha naranja muestra una lesión de 6 mm en región occipital izquierda, con postcontrastrealce periférico acompañada de edema perilesional.

Cambio de paradigma

La posibilidad de una cura para la enfermedad oligometastásica (número de metástasis ≤ 3 o 5) ha ganado una atención cada vez mayor en los últimos años a medida que evoluciona el campo de la oncología. El tratamiento de estos pacientes ha cambiado enormemente en las últimas décadas. Hace unos años, el pronóstico y la supervivencia eran cortos y la enfermedad estaba mal controlada. El objetivo principal del tratamiento de las metástasis cerebrales es lograr el control local de la lesión metastásica, mejorar la calidad de vida, prevenir la muerte por enfermedad neurológica y mejorar la supervivencia en un subconjunto de pacientes [5, 6].

Hay varias opciones de tratamiento disponibles: cirugía, RTCT, radiocirugía (SRS), terapia dirigida e inmunoterapia. La elección entre estas modalidades depende de varios factores, como el pronóstico de cada paciente, el acceso a los medicamentos, la disponibilidad de equipos y las técnicas de tratamiento [7-9].

En cuanto al tratamiento sistémico, una mejor comprensión de los mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de metástasis cerebrales permitirá mejorar de intervenciones de tratamiento dirigidas más eficaces. El componente molecular de la MC puede diferir del tumor primario. Brastianos et al., realizó la secuenciación completa del exoma de 86 tejidos de metástasis cerebrales y reveló que el 53% de los casos presentaban alteraciones que no se detectaban en las biopsias del tumor primario. En este sentido, es fundamental definir qué pacientes con MCs se benefician del tratamiento quirúrgico (ver apartado -cirugía-) [10, 11].

Epidemiología y presentación clínica

Los carcinomas de pulmón, mama, melanoma, células renales y colorrectal siguen siendo las principales causas de MCs en adultos [10-13]. En la era del trastuzumab, la incidencia de MCs en pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para HER2 es del 40 % al 50 %. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento ALK, el sistema nervioso central (SNC) es el primer sitio de progresión en el 46 % de los pacientes tratados con crizotinib [14, 15].

La presentación clínica puede variar ampliamente, desde pacientes asintomáticos hasta una constelación de síntomas neurológicos, como cefalea, debilidad motora, alteraciones sensoriales, náuseas y vómitos, anomalías de los nervios craneales, cambios en el estado mental, convulsiones, ataxia, trastornos del habla y falta de coordinación. La apariencia depende de la localización, tamaño, edema perilesional, obstrucción del líquido cefalorraquídeo o hipertensión intracraneal causada por la enfermedad [15, 16].

Pronóstico

A través de un enfoque multidisciplinario, las recomendaciones de tratamiento deben equilibrar la durabilidad del control del tumor intracraneal, la calidad de vida y los efectos secundarios del tratamiento. En este contexto, una mejor comprensión de qué pacientes pueden sobrevivir meses o años es clínicamente relevante [1, 17, 18].

Se han publicado varios modelos para estimar la supervivencia. El primer modelo fue descrito por Gaspar et al, en 1997, discutiendo un análisis de partición recursivo (RPA). Cinco

modelos más fueron descritos en los siguientes diez años (Tabla 1). Sin embargo, estos sistemas continúan evaluando, al menos en parte, el control del tumor primario, que es una variable subjetiva y muchas veces difícil de evaluar de manera consistente [19, 20].

La Evaluación de Pronóstico Gradual (GPA) se desarrolló a partir de una base de datos de casi 2000 pacientes acumulada en 4 protocolos RTOG; esta serie luego se perfeccionó para incluir pacientes tratados en múltiples instituciones e incorporar factores de pronóstico únicos para diferentes tipos de cáncer, lo que resultó en la publicación del GPA-DS específico para cada enfermedad (sitio del tumor) [21- 24].

Viani G. et al, en comparación la escala GPAs con otros modelos predictivos y concluyó que GPAs fue el método más sensible para estimar la supervivencia [25].

GPA específico de la enfermedad (DS-GPA) no solo destaca la heterogeneidad en la supervivencia entre pacientes con diferentes tipos de tumores, sino también subraya la importancia de considerar variables específicas de la enfermedad. Por ejemplo, para pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales, el subtipo biológico de cáncer de mama (basal, luminal A, sobreexpresión de HER2 o luminal B) es un determinante crucial del pronóstico. Similar al cáncer de pulmón de células no pequeñas, la mutación de EFGR o la translocación de ALK influyen en la supervivencia [20-23, 24].

De hecho, la principal causa de muerte (90%) en pacientes con MCs es la enfermedad extracraneal. Por tanto, además del control intracraneal de la enfermedad, se debe proporcionar un tratamiento sistémico adecuado [21].

Tabla 1. Modelos para estimar supervivencia en pacientes con BM

	RPA §	Rotterdam ¥	SIR‡	BSBM ¤	Promedio general *
Edad	✓	X	✓	X	✓
Estado de rendimiento	IK	ECOG	IK	IK	IK
Metástasis extracraneales	✓	✓	✓	✓	✓
Control del tumor primario	✓	X	✓	✓	X
Número de MCs	X	X	✓	X	✓
Volumen de MCs	X	X	✓	X	X
Respuesta a los esteroides	X	✓	X	X	X

(§) Análisis de partición recursiva; (¥) Puntuación Rotterdam; (‡) Índice de puntaje para Radiocirugía; (¤) Puntaje Básico de Metástasis Cerebral; (*) Valoración Pronóstica Graduada; (KI) Índice de Karnofsky; (ECOG) Grupo Oncológico Cooperativo del Este.

Diagnóstico

La MC resulta de la diseminación hematógena, y el sitio más común de extensión es la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca, donde el calibre de los vasos sanguíneos se estrecha, atrapando así los émbolos tumorales [13].

La resonancia magnética (RM) es el estudio de imagen " estándar de oro " para el diagnóstico de este tipo de lesiones porque su sensibilidad y especificidad son superiores a la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) [20]. Las MCs son típicamente lesiones sólidas realzadas en anillo con una forma pseudoesférica que típicamente ocurren en el 80% de los hemisferios cerebrales, el 15% del cerebelo y el 5% del tronco encefálico (ver Figura 1) [13, 20].

En la resonancia magnética, las lesiones metastásicas y los tumores primarios del SNC pueden resaltarse con material de contraste en la secuencia volumétrica 3D T1 para su visualización en diferentes planos; puede haber cambios en la intensidad de la señal en T2 y especialmente en secuencias FLAIR (recuperación de inversión atenuada por fluido). La captación de contraste es indicativa de una ruptura de la barrera hemato-encefálica, y sus diferentes tipos (anular, nodular, heterogéneo) dependen de las características del tumor primario [21]. La ubicación, el tamaño y el número de lesiones metastásicas son factores esenciales y deben determinarse antes de recomendar o iniciar el tratamiento más adecuado. En pacientes tratados con resección quirúrgica, se recomienda solicitar una RM intraoperatoria o dentro de las primeras 72 horas posteriores a la cirugía para ayudar a diferenciar entre tumor residual y material quirúrgico/sangrado. Esta recomendación se basa en datos de estudios en los que participaron pacientes con glioma maligno [26-29].

Tratamiento

Manejo de los síntomas

Los corticosteroides sistémicos son el pilar de la terapia sintomática para las lesiones con edema peritumoral y la reducción de los altos niveles de presión intracraneal. Desempeñan un papel en la estabilización de los pacientes que esperan un tratamiento tumoral definitivo y en el manejo paliativo del edema relacionado con tumores refractarios al tratamiento. La dexametasona es el agente estándar debido a su alta potencia y relativa falta de actividad mineralocorticoide [30].

Existe controversia con respecto a las indicaciones y dosis específicas porque la mayoría de los ensayos en pacientes con metástasis cerebrales no incluyeron el uso de corticosteroides como punto final específico. En este sentido, la dosis inicial debe individualizarse en función del grado de edema y la gravedad de los síntomas. Dado que la mayoría de los efectos secundarios también dependen de la dosis, el objetivo siempre es utilizar la dosis más baja necesaria para controlar los síntomas [31].

En pacientes con síntomas de moderados a graves (p. ej., dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos y déficits neurológicos focales significativos), el régimen inicial de dexametasona consiste en una dosis de carga IV de 10 mg, seguida de una dosis inicial de mantenimiento. 16 mg diarios en dos a cuatro dosis divididas por vía oral o intravenosa. Por lo general, se omite una dosis de carga para los pacientes con síntomas más leves, y las dosis diarias más pequeñas (4 a 8 mg divididos una o dos veces al día) suelen ser adecuadas y menos tóxicas. La mayoría de los pacientes asintomáticos no requieren esteroides [30 -33].

Para pacientes en buenas condiciones clínicas cuyo tumor se ha estabilizado con un tratamiento reciente, una reducción gradual puede implicar una reducción de la dosis de hasta un 50 % cada cuatro días. Un dato importante a considerar es que la dexametasona en dosis altas podría perjudicar los resultados de los pacientes que reciben anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 [34, 35].

Las convulsiones pueden ocurrir hasta en el 25% de los pacientes con MCs. El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes que experimentan una convulsión y en pacientes con antecedentes de actividad convulsiva no notificada o reconocida previamente debido a la actividad tumoral. Las conclusiones de dos metanálisis y una revisión sistémica indican que el uso profiláctico de antiepilépticos en pacientes sin antecedentes de convulsiones

no proporciona un beneficio inmediato ni a largo plazo en pacientes con MC [36-38]. El tratamiento preferido para pacientes con epilepsia y convulsiones relacionadas con tumores, los medicamentos anticonvulsivos con propiedades mínimas de inducción o inhibición de enzimas hepáticas, generalmente incluyen levetiracetam, topiramato, lamotrigina, lacosamida, pregabalina y zonisamida [39].

Cirugía

Los avances en neurocirugía han cambiado drásticamente el tratamiento de los pacientes con MC, mejorando la supervivencia y la calidad de vida. El éxito del tratamiento quirúrgico se basa en tres pilares principales: evaluación preoperatoria integral con neuroimagen específica, preparación adecuada del abordaje y plan quirúrgico, y uso racional de la tecnología intraoperatoria [40-43].

Desde secuencias de imágenes de RM estándar hasta neuroimágenes funcionales, los estudios preoperatorios en enfermedad metastásica permiten la detección de alta resolución de lesiones y estructuras en riesgo, lo que facilita una planificación quirúrgica segura y eficaz [44-47].

Por ejemplo, las craneotomías de ojo de cerradura y los retractores tubulares representan un paso hacia enfoques neuroquirúrgicos mínimamente invasivos que garantizan que los pacientes reciban una atención óptima y minimizan la morbilidad. Por otro lado, técnicas como la cirugía supramarginal han traspasado los límites para conseguir una mayor resección tumoral [48-51].

De manera similar, las innovaciones tecnológicas en neuronavegación, ultrasonido intraoperatorio, mapeo cerebral, endoscopios y tinción de fluorescencia han permitido una visualización del cerebro en alta resolución y en tiempo real cada vez más efectiva [50].

Los objetivos principales del tratamiento quirúrgico son obtener tejido para establecer el diagnóstico, reducir el efecto de masa sintomático y el edema vasogénico, tratar definitivamente las lesiones locales, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia global en combinación con radioterapia adyuvante [52]. Además, la cirugía puede ayudar a confirmar o establecer el diagnóstico en pacientes con antecedentes poco claros de cáncer primario o una lesión cerebral única. Se ha informado que hasta el 11% de los pacientes con lesiones únicas tienen diagnósticos distintos a la enfermedad metastásica [51].

Tradicionalmente, el papel de la cirugía en pacientes con MC se ha limitado a lesiones metastásicas con un diámetro mayor de al menos 2 cm, lesiones sintomáticas o lesiones que pueden causar edema cerebral potencialmente mortal. La Asociación Europea de Neuro-Oncología (EANO) recomienda la cirugía en pacientes con un número limitado (1 a 3) de metástasis cerebrales, lesiones ≥ 3 cm de diámetro (sintomáticas o no), lesiones de aspecto necrótico o quístico que resultan en edema y efecto de masa, lesiones en fosa posterior con hidrocefalia concomitante y lesiones sintomáticas en áreas elocuentes [53].

La cirugía por sí sola no es suficiente para el control local de las metástasis cerebrales y debe complementarse con radioterapia craneal total (RTCT) o radiocirugía estereotáctica (SRS), siendo preferible la SRS cuando sea segura y especialmente para volúmenes tumorales pequeños [54-56]. Otros autores han indicado que la cirugía es preferible cuando, en general, se logra una resección macroscópica total en lugar de una resección subtotal, siempre que una resección más agresiva no resulte en una lesión neurológica permanente [54, 55].

Radioterapia craneal total (RTCT)

La radioterapia craneal total es el tratamiento más utilizado para las metástasis cerebrales múltiples. -La RTCT implica la irradiación de todo el cerebro, incluidas las leptomeninges. Es una técnica ampliamente disponible que puede iniciarse rápidamente y proporciona alivio de los síntomas [45]. Una revisión sistemática Cochrane de 2018 aboga por utilizar una dosis de 30 Gy en 10 fracciones, y otro fraccionamiento utilizado en el contexto paliativo es 20 Gy en 5 fracciones. Si el paciente está recibiendo tratamiento sistémico, generalmente se recomienda suspenderlo una semana antes y después de la RTCT [19, 46].

La RTCT debe considerarse para pacientes con radiocirugía o cirugía contraindicada que tienen una puntuación GPA-DS baja, enfermedad leptomeníngea e innumerables metástasis. Por otro lado, el beneficio de la RTCT en comparación con la atención de apoyo en pacientes con una supervivencia de menos de cuatro meses es controvertido. [45, 47, 56-60].

Los beneficios potenciales de la RTCT deben sopesarse frente a los posibles riesgos de toxicidad (erupción cutánea, alopecia, fatiga, pérdida de memoria, confusión y leucoencefalopatía). La evidencia prospectiva demuestra que el uso de la terapia de radiación cerebral total con evitación del hipocampo (HA-RTCT) más memantina (Figura 2) disminuye la participación de los dominios neurocognitivos en pacientes con un pronóstico mejor de cuatro meses [19, 45, 48].

Otro enfoque en el que se ha utilizado HA-WBRT es el aumento de dosis integrado en lesiones metastásicas para mejorar el control intracraneal local, reducir la probabilidad de re-

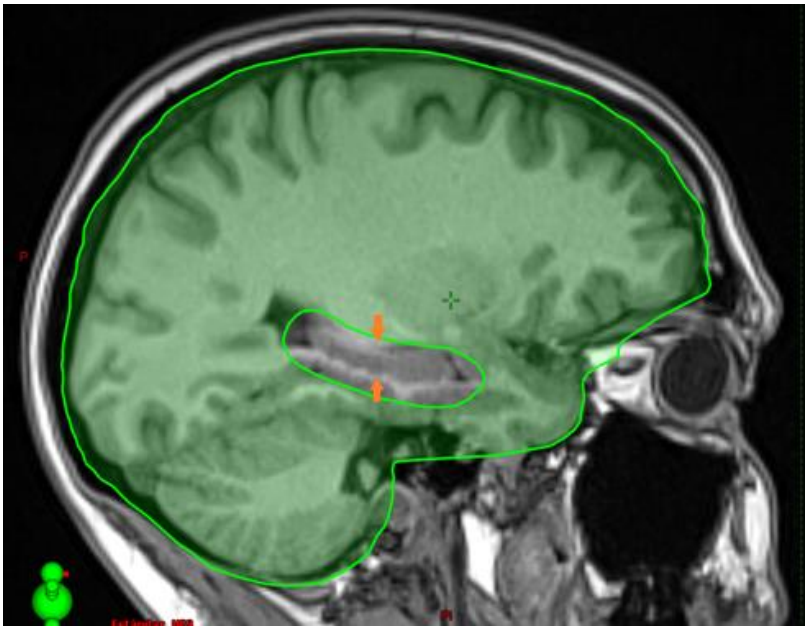

Figura 2. Vista sagital, -radioterapia de todo el cerebro con evitación del hipocampo (flechas naranjas).

currencia intracraneal y disminuir el deterioro cognitivo. HA-WBRT más refuerzo de dosis integrado se compara con SRS para metástasis cerebrales múltiples en el ensayo de fase 3 "HIPSTER _2020 (NCT04277403). Estos resultados estarán disponible en 2023.

En el pasado, la RTCT se realizaba con dos campos paralelos opuestos; los datos prospectivos muestran un aumento de la xerostomía y los síntomas del ojo seco. En este sentido, se propone limitar la dosis en parótidas y lagrimales (V20Gy < 47% y V20Gy < 15%, respectivamente). Este límite de dosis es posible con técnicas que modulan la intensidad de la radiación como se usa en HA-RTCT [51, 61-64]. En pacientes con resección completa de una sola MC, la RTCT adicional redujo la incidencia de progresión intracraneal del 70 % al 18 % (P < 0.001) y la recurrencia local del 46 % al 10 % (P < 0,001) en los grupos de RTCT y de observación respectivamente [45, 49].

Radiocirugía (SRS)

SRS se refiere a una dosis única de radiación administrada con alta precisión y de forma focalizada a una metástasis cerebral para maximizar el control local sin afectar el tejido cerebral normal [56]. El deterioro cognitivo después de la RTCT se evaluó en ensayos aleatorizados que compararon SRS frente a RTCT más SRS (Tabla 2) [19, 51].

Los estudios en la Tabla 2 muestran que el tratamiento con SRS sin RTCT se asocia con un menor riesgo de deterioro cognitivo y un mayor riesgo de progresión intracraneal, aunque no se ha demostrado una reducción correspondiente en la supervivencia general [56-61].

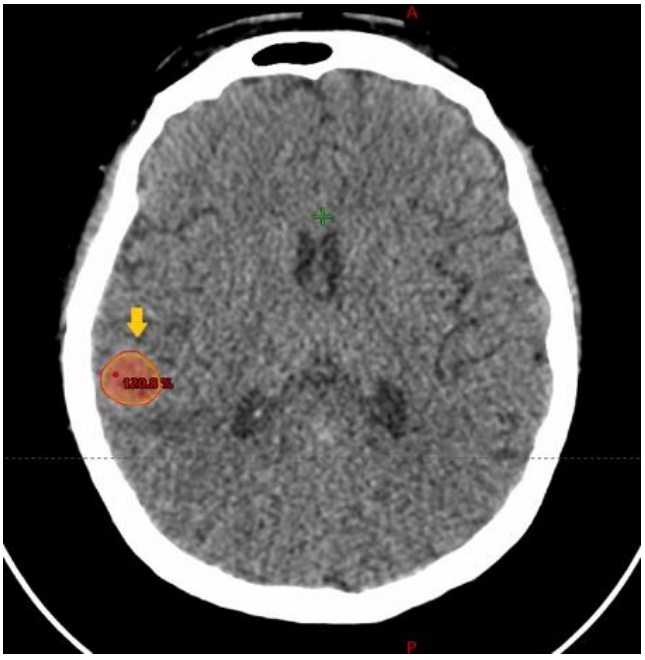

Figura 3. Vista axial de la dosis de SRS 18 Gy. La curva de isodosis al 100 % (flecha naranja).

Estos datos han cambiado la tendencia del tratamiento de la RTCT debido a las preocupaciones sobre los déficits cognitivos. El consenso de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO), la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Internacional de Radiocirugía Estereotáctica (ISRS) recomiendan la SRS como el estándar de atención en pacientes con 1-4 metástasis cerebrales y buen pronóstico (GPA > 2 puntos) [62-69].

Los pacientes de estas características que presentan metástasis extensas (mayores de 2 cm) tienen mayor probabilidad de desarrollar radionecrosis si son tratados con SRS; en tal situación, la SRS hipofraccionada (27 Gy en 3 fracciones) puede ofrecer un mejor control local y menos radionecrosis [70-74].

Los pacientes tratados solo con SRS tienen más probabilidades de tener una progresión intracraneal (aunque la progresión intracraneal es controvertida, también podría conducir a la pérdida de la función neurocognitiva) [5, 61]. Debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 60% de estos pacientes pueden recibir tratamiento de rescate con otra técnica de radiación [65].

Tabla 2. Estudios aleatorizados que comparan falla cognitiva entre RTCT vs. SRS

Estudio	Tratamiento	N	Tiempo de evaluación	Fallo cognitivo	*P*
MDACC [56] (2001-2007)	SRS [§]	30	4 meses	24%	*P* = 0.012
	RTCT [¥] + SRS	28		52%	
RTOG 0614 [57] (2008-2010)	RTCT	252	3 meses	72%	*P* = 0.01
	RTCT+M [‡]	256		63%	
RTOG 0933 [58] (2011-2012)	RTCT + HA [¤]	100	4 meses	33%	*P* = 0.01
NRG CC001 [59] (2015-2018)	RTCT + M	257	4 meses	63%	*P* = 0.01
	RTCT+HA+M	261		54%	
N0574 [60] (ALIANZA) (2002-2013)	SRS	111	3 meses	20%	*P*<0.05
	RTCT+SRS	102		53%	

([§]) Radiocirugía; ([¥]) Radioterapia de todo el cerebro; ([‡]) Memantina;([¤]) Evitación del hipocampo

La SRS ha sido evaluada como tratamiento en pacientes con más de 4 MCs. Los datos prospectivos no aleatorizados en pacientes con MC recién diagnosticada sugieren que se pueden tratar hasta 10 metástasis con las siguientes características: volumen acumulativo intracraneal total de menos de 15 ml, cada metástasis < 10 ml en volumen y < 3 cm de diámetro mayor, con eficacia similar y sin aumento de la toxicidad en comparación con RTCT [67, 68]. Las pautas de NCCN y otros autores sugieren que la utilidad del volumen del tumor juega un papel más crítico en la decisión entre SRS y RTCT que el número de metástasis [69-73].

Para los pacientes con un volumen tumoral acumulativo intracraneal total "bajo" (< 15-30 cc), la radiocirugía puede ser una alternativa a la HA-RTCT, en espera de más datos de fase III. Sin embargo, la definición de volumen tumoral acumulativo intracraneal total bajo requiere una validación prospectiva y no está bien definida. Para los pacientes con una mayor carga

de enfermedad, la HA-RTCT es más adecuada debido al mal pronóstico de la supervivencia global, las tasas más altas de progresión intracraneal y la muerte neurológica [51].

Además de todas las características anteriores que respaldan la elección entre RTCT y SRS como tratamiento inicial, Gorovets D. et al., propusieron utilizar un nomograma (basado en datos retrospectivos) en la evaluación inicial para seleccionar a los pacientes más adecuados para SRS e identificar la necesidad de terapia de rescate después de SRS y, en consecuencia, los pacientes en los que SRS tiene un beneficio mínimo o nulo [74, 75].

Se ha descrito el uso de la velocidad cerebral metastásica (BMV) para seleccionar la mejor técnica de rescate tras la CRS. Los pacientes con BMVs más de 13 puntos pueden beneficiarse preferentemente de la RTCT sobre la radiocirugía como terapia de rescate para prevenir la recurrencia intracraneal a distancia. Se necesita una validación prospectiva de este principio [51, 74].

La rentabilidad superior de SRS sobre SRS más RTCT en pacientes con hasta 10 metástasis cerebrales se ha demostrado en el entorno de atención médica de EE. UU. Se desconoce cómo estos resultados se trasladan a otros países debido a las diferencias en los sistemas de reembolso y costos para SRS y las preferencias individuales de los pacientes [66].
Finalmente, la SRS ha sido evaluada en escenarios preoperatorios y postoperatorios para reducir la diseminación leptomeníngea o evitar la RTCT en pacientes sometidos a metastasectomía; sin embargo, faltan datos aleatorios prospectivos para hacer recomendaciones. En este sentido, actualmente se están realizando dos ensayos III (NCT03750227 y NCT03741673) para comparar la eficacia de la SRS preoperatoria con la SRS postoperatoria [19].

Tratamiento sistémico

Históricamente, la cirugía y la radioterapia se han considerado las terapias locales de elección para la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales de tumores sólidos; sin embargo, el manejo óptimo de este escenario debe considerar las características clínicas del paciente, el subtipo tumoral y el acceso a las diferentes opciones de tratamiento disponibles.

El papel de la terapia sistémica en el manejo de las metástasis cerebrales ha evolucionado dramáticamente en los últimos años; las quimio-inmunoterapias dirigidas actuales ofrecen un mejor potencial de control tanto a nivel sistémico como intracraneal, especialmente para algunos tipos de cáncer donde están presentes mutaciones específicas y receptores diana, como como melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama [44, 76].

En pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, se debe ofrecer terapia local independientemente de la terapia sistémica utilizada para la enfermedad sistémica, pero en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, la terapia local puede retrasarse hasta que haya evidencia de progresión intracraneal.

Por ejemplo, en el melanoma basado en el estado de mutación BRAF, la inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab o la terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK, como dabrafenib más trametinib, se considera cada vez más como terapia sistémica de primera línea en pacientes con melanoma. Las metástasis cerebrales asintomáticas dejan el tratamiento locorregional diferido hasta la progresión [40, 77-80].

En pacientes asintomáticos con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR o ALK, el uso de inhibidores de la tirosina quinasa más nuevos como osimertinib

y alectinib, brigatinib y ceritinib, respectivamente, ha demostrado altas tasas de respuestas intracraneales y progresión prolongada de la supervivencia libre en comparación con inhibidores de la tirosina cinasa de generaciones anteriores y quimioterapia convencional [41, 42, 81].

La terapia sistémica también se puede considerar una alternativa adecuada a la radioterapia inicial para pacientes seleccionadas con cáncer de mama HER2 positivo, con el uso del triplete de tucatinib, capecitabina y trastuzumab debido a sus mejores resultados de supervivencia libre de progresión y general, en comparación con capecitabina y trastuzumab [43].

Debe tenerse en cuenta que todos los pacientes con metástasis cerebrales que reciben terapia sistémica aislada deben ser monitoreados de cerca para detectar la progresión temprana de la enfermedad del sistema nervioso central y deberían someterse a una terapia de rescate locorregional con radiación y cirugía [44, 82].Para otras neoplasias malignas, la evidencia para la terapia sistémica sola o en combinación con tratamientos locorregionales es más limitada y actualmente no se recomienda como terapia de primera línea.

Recomendaciones

1. El pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales es el factor más crítico que determina el comportamiento terapéutico. Por tanto, se recomienda utilizar escalas (GPA-SD) que permitan estimar la supervivencia.

2. A los pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas se les debe ofrecer terapia local, independientemente de la terapia sistémica utilizada para la enfermedad sistémica.

3. En pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, la decisión de diferir la terapia local debe basarse en una discusión multidisciplinaria de los beneficios y daños potenciales para el paciente y evaluar la posibilidad de un tratamiento sistémico dirigido (ver recomendación no. 8).

4. La cirugía se recomienda como primera opción de tratamiento en pacientes con tumores grandes con efectos de masa para confirmar o establecer un diagnóstico en pacientes con antecedentes poco claros de cáncer primario y lesiones cerebrales únicas.

5. Para pacientes con 1-4 metástasis cerebrales con pronóstico > 4 meses (GPA > 2 puntos) se recomienda radiocirugía, y si la lesión mide >2 cm se recomienda SRS fraccionada.

6. El tratamiento con HA-RCTC se recomienda en pacientes con >4 metástasis cerebrales y un pronóstico superior a los cuatro meses.

7. En pacientes sometidos a metastasectomía, se debe ofrecer HA-RTCT versus radiocirugía en el lecho quirúrgico.

8. Se debe considerar el tratamiento sistémico con terapias dirigidas dependiendo de las mutaciones conductoras y los receptores objetivo (melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama).

9. Los pacientes con mal pronóstico (< 4 meses) deben ser tratados exclusivamente con corticosteroides y atención de apoyo.

10. Las recomendaciones de tratamiento deben contextualizarse y aplicarse de acuerdo con el acceso a la terapia dirigida, la disponibilidad de técnicas de tratamiento quirúrgico y de radioterapia, los costos y la posibilidad de un tratamiento de rescate.

Conclusiones

Es importante poder estimar el pronóstico de los pacientes con MC, esto determinará la conducta terapéutica que puede variar desde cuidados sintomáticos hasta tratamientos más agresivos como resección neuroquirúrgica o radiocirugía.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

HA-RTCT: Radioterapia craneal total con protección del hipocampo.
MC: Metástasis cerebral.
RTCT: Radioterapia craneal total
SRS: Radio-cirugía.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

1. Conceptualización: Andrés Imbaquingo Cabrera, J. Santiago Madera-Obando, Iván Eduardo Maldonado Noboa, José Castillo Avellán, Bárbara León-Micheli, Raúl Galárraga-Campoverde, Lennyn Estuardo Albán-León
2. Análisis formal: Andrés Imbaquingo Cabrera, J. Santiago Madera-Obando, Iván Eduardo Maldonado Noboa, José Castillo Avellán, Bárbara León-Micheli.
3. Investigación: Andrés Imbaquingo Cabrera, J. Santiago Madera-Obando, Iván Eduardo Maldonado Noboa, José Castillo Avellán, Bárbara León-Micheli, Raúl Galárraga-Campoverde, Lennyn Estuardo Albán-León.
4. Metodología: Andrés Imbaquingo Cabrera.
5. Administración del proyecto: Andrés Imbaquingo Cabrera
6. Supervisión: Raúl Galárraga-Campoverde, Lennyn Estuardo Albán-León
7. Validación: Iván Eduardo Maldonado Noboa, José Castillo Avellán
8. Visualización: Lennyn Estuardo Albán-León.

9. Redacción - borrador original: Andrés Imbaquingo Cabrera.
10. Redacción - revisión y edición: Cristina Bárbara León-Micheli.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores subsidiaron los costos administrativos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales con revisión de bases de datos o historias clínicas.

Consentimiento para publicación

Los autores cuentan con el permiso de publicación de imágenes explícitas desidentificadas por parte de los pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP, Margolin K, Alexander BM, Lin NU, Anders CK, Soffietti R, Camidge DR, Vogelbaum MA, Dunn IF, Wen PY. Updates in the management of brain metastases. Neuro Oncol. 2016 Aug;18(8):1043-65. doi: 10.1093. PMID: 27382120; PMCID: PMC4933491.

2. Phungrassami T, Sriplung H. Radiotherapy for brain metastases in southern Thailand: workload, treatment pattern and survival. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(4):1435-42. doi: 10.7314. PMID: 25743812.

3. Wen PY. Controversies in neuro-oncology: role of whole-brain radiation therapy in the treatment of newly diagnosed brain metastases. Neuro Oncol. 2015 Jul;17(7):915. doi: 10.1093. PMID: 26092876; PMCID: PMC5762004.

4. Liu, Q., Tong, X. & Wang, J. Manejo de metástasis cerebrales: historia y presente. Mentón Neurocirugía Jl 5, 1 (2019). doi: 10.1186

5. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? J Clin Oncol. 2018 Feb 10;36(5):483-491. doi: 10.1200. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29272161; PMCID: PMC6075843.

6. Craighead PS, Chan A. Defining treatment for brain metastases patients: nihilism versus optimism. Support Care Cancer. 2012 Feb;20(2):279-85. doi: 10.1007. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21212987.

7. Bartscht T, Rades D. Predicting survival after whole-brain irradiation for cerebral metastases from prostate cancer. Anticancer Res. 2014 Aug;34(8):4357-60. PMID: 25075071.

8. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet. 2004 May 22;363(9422):1665-72. doi: 10.1016. PMID: 15158627.

9. Sperduto, P. W., Shanley, R., Luo, X., Andrews, D., Werner-Wasik, M., Valicenti, R., Bahary, J. P., Souhami, L., Won, M., & Mehta, M. (2014). Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; post-stratified by the graded prognostic assessment (GPA). International journal of radiation oncology, biology, physics, 90(3), 526–531. doi: 10.1016 SU: cochranelibrary.com

10. Brastianos PK, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. Cancer Discov. 2015 Nov;5(11):1164-1177. doi: 10.1158. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26410082; PMCID: PMC4916970.

11. Wang H, Ou Q, Li D, Qin T, Bao H, Hou X, Wang K, Wang F, Deng Q, Liang J, Zheng W, Wu X, Wang X, Shao YW, Mou Y, Chen L. Genes associated with increased brain metastasis risk in non-small cell lung cancer: Comprehensive genomic profiling of 61 resected brain metastases versus primary non-small cell lung cancer (Guangdong Association Study of Thoracic Oncology 1036). Cancer. 2019 Oct 15;125(20):3535-3544. doi: 10.1002. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287555.

12. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Metástasis cerebrales: epidemiología. Handb Clin Neurol. 2018;149:27 - 42. doi:10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5

13. Dirven L., Taphoorn MJB (2020) Epidemiología de las metástasis del sistema nervioso central. En: Ahluwalia M., Metellus P., Soffietti R. (eds) Metástasis del sistema nervioso central. Springer, Cham

14. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. Recaídas en el SNC en pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 que recibieron y no recibieron trastuzumab adyuvante: un subestudio retrospectivo del ensayo HERA (BIG 1-01). Lanceta Oncol. 2013;14(3):244–248.

15. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. La terapia ablativa local de la enfermedad oligoprogresiva prolonga el control de la enfermedad mediante inhibidores de la tirosina quinasa en el cáncer de pulmón de células no pequeñas adicto al oncogén. J Thorac Oncol. 2012;7(12):1807–1814

16. Computer A., Brandsma D. (2020) Presentación clínica de metástasis cerebrales. En: Ahluwalia M., Metellus P., Soffietti R. (eds) Metástasis del sistema nervioso central. Springer, Cham

17. Stelzer KJ. Epidemiología y pronóstico de las metástasis cerebrales. Surg Neurol Int. 2013;4 (Suplemento 4): S192-202. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23717790

18. Chon-rivas I. Tratamiento multimodal e individualizado a pacientes con metástasis encefálica Tratamiento multimodal e individualizado para pacientes con metástasis cerebrales. Rev chil neuropsiquiatr. 2014;52(4):250–63. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272014000400003

19. Suh, JH, Kotecha, R., Chao, ST et al. Enfoques actuales para el manejo de las metástasis cerebrales. Nat Rev Clin Oncol 17, 279–299 (2020). https://doi.org/10.1038/s41571-019-0320-3

20. Enrique GV, Irving SR, Ricardo BI, Jesús FL, Alan RM, Iñigo VAA, Luis BL, Allan HC, Graciela PMA, Liliana NR, Roque ER. Diagnóstico y manejo de metástasis cerebrales: una revisión actualizada desde una perspectiva de oncología radioterápica. J Tratamiento de la metástasis del cáncer 2019;5:54. http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2019.20

21. Sperduto PW, Kase N, Roberge D, et al. Informe resumido sobre la evaluación pronóstica graduada: una herramienta específica de diagnóstico precisa y fácil para estimar la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales. J Clin Oncol. 2012;30(4):419–425

22. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, et al. El efecto de las mutaciones genéticas sobre la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón tras el desarrollo de metástasis cerebrales. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(3): S37–S39.

23. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Supervivencia prolongada y factores pronósticos para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento alk y metástasis cerebral. J Clin Oncol. 2016; 34(2):123–129.

24. Nieder C, Marienhagen K, Astner ST, Molls M. Puntuaciones pronósticas en metástasis cerebrales de cáncer de mama. Cáncer BMC. 2009;9:105. Disponible en: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2674059& tool=pmcentrez&rendertype=abstract

25. Viani GA, Bernardes Da Silva LG, Stefano EJ. Índices pronósticos de metástasis cerebrales: ¿cuál es el más potente? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3). Disponible en: https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(11)03808-9/fulltext

26. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Radiocirugía estereotáctica para pacientes con metástasis cerebrales múltiples (JLGK0901): un estudio observacional prospectivo multiinstitucional. Lanceta Oncol. 2014;15(4):387–395.

27. Albert, FK, Forsting, M., Sartor, K., Adams, HP y Kunze, S. Resonancia magnética posoperatoria temprana después de la resección de un glioma maligno: evaluación objetiva del tumor residual y su influencia en el nuevo crecimiento y el pronóstico. Neurocirugía 34, 45–60 (1994).

28. Forsyth, PA y col. Estudio prospectivo de resonancia magnética postoperatoria en pacientes con gliomas malignos. J. Clin. oncol. 15, 2076–2081 (1997).

29. Lin, NU et al. Desafíos relacionados con las metástasis cerebrales de tumores sólidos en ensayos clínicos, parte 1: población de pacientes, respuesta y progresión. Un informe del grupo RANO. Lanceta Oncol. 14, e396–e406 (2013).

30. Lara LZI, Sánchez DJS, Martínez REA, et al. Dexametasona y edema cerebral peritumoral ¿Cuándo, cómo y hasta dónde?. Medcrit. 2018;32(1):48-52.

31. Schroeder T, Bittrich P, Noebel C, Kuhne JF, Schroeder J, Schoen G, Fiehler J, Kniep HC y Gellißen S (2019) Eficiencia de la dexametasona para el tratamiento del edema vasogénico en pacientes con metástasis cerebral: un enfoque radiográfico. Frente. oncol. 9:695. doi: 10.3389/fonc.2019.00695

32. Hempen, C., Weiss, E. & Hess, CF Tratamiento con dexametasona en pacientes con metástasis cerebrales y tumores cerebrales primarios: ¿los beneficios superan los efectos secundarios? Support Care Cancer 10, 322–328 (2002).

33. Soffietti, R. et al. Directrices de EFNS sobre diagnóstico y tratamiento de metástasis cerebrales: informe de un grupo de trabajo de EFNS. EUR. J. Neurol. 13, 674–681 (2006).

34. Halstead, MR, Geocadin, RG El manejo médico del edema cerebral: terapias pasadas, presentes y futuras. *neuroterapéuticos* **16,** 1133–1148 (2019). https://doi.org/10.1007/s13311-019-00779-4

35. Chang, SM et al. Profilaxis anticonvulsiva y uso de esteroides en adultos con tumores cerebrales metastásicos: respaldo de ASCO y SNO de las pautas del Congreso de Cirujanos Neurológicos. J. Clin. oncol. 37, 1130–1135 (2019)

36. Sirven, JI, Wingerchuk, DM, Drazkowski, JF, Lyons, MK & Zimmerman, RS Profilaxis de convulsiones en pacientes con tumores cerebrales: un metanálisis. Mayo Clín. proc. 79, 1489 –1494 (2004).

37. Tremont-Lukats, IW, Ratilal, BO, Armstrong, T. & Gilbert, MR Fármacos antiepilépticos para prevenir las convulsiones en personas con tumores cerebrales. Sistema de base de datos Cochrane. Rev. 2, CD004424 (2008)

38. Kong, X. et al. Un metanálisis: ¿los fármacos antiepilépticos profilácticos en pacientes con tumores cerebrales disminuyen la incidencia de convulsiones? clin. Neurol. neurocirugía 134, 98 –103 (2015).

39. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Epilepsia relacionada con tumores: epidemiología, patogénesis y manejo. J Neurooncol. 2018 agosto; 139 (1): 13-21. DOI: 10.1007/s11060-018-2862-0. Epub 2018 24 de mayo. PMID: 29797181

40. Rulli E, Legramandi L, Salvati L, Mandala M. El impacto de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en las metástasis cerebrales del melanoma: una revisión sistemática y un metanálisis. Cáncer. 1 de noviembre de 2019; 125 (21): 3776-3789. DOI: 10.1002/cncr.32375. Epub 2019 9 de julio. PMID: 31287564.

41. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K , Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo (J-ALEX): un randomizedensayo abierto de fase 3. Lanceta. 1 de julio de 2017; 390 (10089): 29-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2. Epub 2017 10 de mayo. PMID: 28501140.

42. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D , Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigadores. Osimertinib en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutación de EGFR no tratado. N Engl J Med. 11 de enero de 2018; 378 (2): 113-125. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 18 de noviembre. PMID: 29151359.

43. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Okines A, Abramson V, Bedard PL, Oliveira M, Mueller V, Zelnak A, DiGiovanna MP, Bachelot T, Chien AJ , O'Regan R, Wardley A, Conlin A, Cameron D, Carey L, Curigliano G, Gelmon K, Loibl S, Mayor J, McGoldrick S, An X, Winer EP. Eficacia intracraneal y supervivencia con tucatinib más trastuzumab y capecitabina para el cáncer de mama positivo para HER2 con metástasis cerebrales previamente tratado en el ensayo HER2CLIMB. J Clin Oncol. 10 de agosto de 2020; 38 (23): 2610-2619. DOI: 10.1200/JCO.20.00775. Epub 2020 29 de mayo. PMID: 32468955; IDPM: PMC7403000.

44. Rick JW, Shahin M, Chandra A, Dalle Ore C, Yue JK, Nguyen A, Yagnik G, Sagar S, Arfaie S, Aghi MK. Terapia sistémica para metástasis cerebrales. Crit Rev Oncol Hematol. 2019 octubre; 142: 44-50. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.012. Epub 22 de julio de 2019. PMID: 31357143; PMCID: PMC6746616.

45. Achrol, AS, Rennert, RC, Anders, C. *et al.* Metástasis cerebrales. *Imprimadores Nat Rev Dis* **5,** 5 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y

46. Tsao, MN y col. Radioterapia de todo el cerebro para el tratamiento de metástasis cerebrales múltiples recién diagnosticadas. Sistema de base de datos Cochrane. Rev. 1, CD003869 (2018).

47. Mulvenna, P. et al. dexametasona y atención de apoyo con o sin radioterapia total del cerebro en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con metástasis cerebrales no aptas para resección o radioterapia estereotáctica (QUARTZ): resultados de un ensayo de fase 3 noninferiority, randomized. *Lanceta* **388** , 2004–2014 (2016).

48. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, Bovi JA, Robinson C, Konski A, Khuntia D, Grosshans D, Benzinger TLS, Bruner D, Gilbert MR, Roberge D, Kundapur V, Devisetty K , Shah S, Usuki K,

Anderson BM, Stea B, Yoon H, Li J, Laack NN, Kruser TJ, Chmura SJ, Shi W, Deshmukh S, Mehta MP, Kachnic LA; para NRG Oncología. Evitación del hipocampo durante la radioterapia de todo el cerebro más memantina para pacientes con metástasis cerebrales: ensayo de fase III NRG Oncology CC001. J Clin Oncol. 1 de abril de 2020; 38 (10): 1019-1029. DOI: 10.1200/JCO.19.02767. Epub 2020 14 de febrero. PMID: 32058845; IDPM: PMC7106984.

49. Patchell, RA et al. Radioterapia posoperatoria en el tratamiento de metástasis únicas en el cerebro: un ensayo aleatorizado. JAMA 280, 1485–1489 (1998).

50. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. Un ensayo aleatorizado de cirugía en el tratamiento de metástasis cerebrales únicas. N Engl J Med. 22 de febrero de 1990; 322(8):494-500. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802. PMID: 2405271.

51. Joshua D Palmer, Daniel M Trifiletti, Vinai Gondi, Michael Chan, Giuseppe Minniti, Chad G Rusthoven, Steven E Schild, Mark V Mishra, Joseph Bovi, Nicole Williams, Maryam Lustberg, Paul D Brown, Ganesh Rao, David Roberge, paciente multidisciplinario -centrado en el manejo de metástasis cerebrales y direcciones futuras, **Neuro-Oncology Advances** , Volumen 2, Número 1, enero-diciembre de 2020, vdaa034, https://doi.org/10.1093/noajnl/v daa034

52. Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S. Directrices para el tratamiento inicial de los tumores cerebrales metastásicos: función de la cirugía, la radiocirugía y la radioterapia. J Natl Compr Canc Netw. 2008 mayo;6(5):505-13; cuestionario 514. DOI: 10.6004/jnccn.2008.0038. PMID: 18492462.

53. Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Brigitta Baumert, Stephanie E. Combs, Sara Kinhult, Johan M. Kros, Christine Marosi, Philippe Metellus, Alexander Radbruch, Salvador S. Villa Freixa, Michael Brada, Carmine M. Carapella, Matthias Preusser, Emilie Le Rhun, Roberta Ruda, Joerg C. Tonn, Damien C. Weber, Michael Weller, Diagnóstico y tratamiento de metástasis cerebrales de tumores sólidos: directrices de la Asociación Europea de Neuro-Oncología (EANO), **Neuro-Oncología** , Volumen 19, Número 2 , 1 de febrero de 2017, páginas 162–174, https://doi.org/10.1093/neuonc/now241

54. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, Kuo JS, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. Congreso de Cirujanos Neurológicos Revisión Sistemática y Directrices Basadas en Evidencia sobre el Papel de la Cirugía en el Manejo de Adultos con Tumores Cerebrales Metastásicos. Neurocirugía. 1 de marzo de 2019; 84(3): E152-E155. DOI: 10.1093/neuros/nyy542. PMID: 30629227.

55. Lee CH, Kim DG, Kim JW, Han JH, Kim YH, Park CK, Kim CY, Paek SH, Jung HW. El papel de la resección quirúrgica en el manejo de la metástasis cerebral: un estudio longitudinal de 17 años. Acta Neurochir (Viena). 2013 marzo; 155 (3): 389-97. DOI: 10.1007/s00701-013-1619-y. Epub 2013 17 de enero. PMID: 23325516

56. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shiu AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognición en pacientes con metástasis cerebrales tratados con radiocirugía o radiocirugía más irradiación de todo el cerebro: un randomizedensayo controlado. Lanceta Oncol. 2009 noviembre; 10 (11): 1037-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2 de octubre de 2009. PMID: 19801201.

57. Brown, PD, Pugh, S., Laack, NN, Wefel, JS, Khuntia, D., Meyers, C., Choucair, A., Fox, S., Suh, JH, Roberge, D., Kavadi, V. , Bentzen, SM, Mehta, MP, Watkins-Bruner, D. y el Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) (2013). Memantina para la prevención de la disfunción cognitiva en pacientes que reciben radioterapia de todo el cerebro: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Neurooncología* , *15* (10), 1429–1437. https://doi.org/10.1093/neuonc/not114

58. Preservación de la memoria con evitación conforme del compartimento de células madre neurales del hipocampo durante la radioterapia de todo el cerebro para las metástasis cerebrales (RTOG 0933): un ensayo multiinstitucional de fase II Vinai Gondi, Stephanie L. Pugh, Wolfgang A. Tome, Chip Caine, Ben Corn, Andrew Kanner, Howard Rowley, Vijayananda Kundapur, Albert DeNittis, Jeffrey N. Greenspoon, Andre A. Konski, Glenn S. Bauman, Sunjay Shah, Wenyin Shi, Merideth Wendland, Lisa Kachnic y Minesh P. Mehta. Diario de Oncología Clínica 2014 32:34, 3810-3816

59. Brown, PD, Gondi, V., Pugh, S., Tome, WA, Wefel, JS, Armstrong, TS, Bovi, JA, Robinson, C., Konski, A., Khuntia, D., Grosshans, D., Benzinger, T., Bruner, D., Gilbert, MR, Roberge, D., Kundapur, V., Devisetty, K., Shah, S., Usuki, K., Anderson, BM, ,Ä para NRG Oncology (2020). Evitación del hipocampo durante la radioterapia de

todo el cerebro más memantina para pacientes con metástasis cerebrales: ensayo de fase III NRG Oncology CC001. Diario de oncología clínica: diario oficial de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, 38(10), 1019-1029. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02767

60. Brown, PD et al. Efecto de la radiocirugía sola frente a la radiocirugía con radioterapia de todo el cerebro sobre la función cognitiva en pacientes con 1 a 3 metástasis cerebrales: un ensayo clínico aleatorizado. JAMA 316,401–409 (2016).

61. Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Magnuson WJ, Laurans MS, Chiang VL, Yu JB. Rentabilidad de la radiocirugía estereotáctica frente a la radioterapia de todo el cerebro para hasta 10 metástasis cerebrales. J Neurocirugía. 2016 Dic; 125 (Suplemento 1): 18-25. DOI: 10.3171/2016.7.GKS161499. PMID: 27903191.

62. Tsao, MN y col. Manejo radioterapéutico y quirúrgico para metástasis cerebrales recién diagnosticadas: una guía basada en evidencia de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica. Radiación práctica. oncol. 2, 210–225 (2012).

63. Chao, ST et al. Radiocirugía estereotáctica en el manejo de metástasis cerebrales limitadas (1-4): revisión sistemática y guía práctica de la sociedad internacional de radiocirugía estereotáctica. Neurocirugía 83, 345–353 (2018).

64. Minniti G, Scaringi C, Paolini S, Lanzetta G, Romano A, Cicone F, Osti M, Enrico RM, Esposito V. Radiocirugía estereotáctica de fracción única versus multifracción (3 × 9 Gy) para metástasis cerebrales grandes (>2 cm): Un análisis comparativo del control local y el riesgo de necrosis cerebral inducida por radiación. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 15 de julio; 95 (4): 1142-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013. Epub 2016 19 de marzo. PMID: 27209508.

65. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, Shaw P, Beyene J, Chang EL. Ensayos de fase 3 de radiocirugía estereotáctica con o sin radioterapia de todo el cerebro para 1 a 4 metástasis cerebrales: metanálisis de datos de pacientes individuales. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 15 de marzo; 91 (4): 710-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.024. PMID: 25752382.

66. Lester-Coll NH, Dosoretz AP, Magnuson WJ, Laurans MS, Chiang VL, Yu JB. Rentabilidad de la radiocirugía estereotáctica frente a la radioterapia de todo el cerebro para hasta 10 metástasis cerebrales. J Neurocirugía. 2016 Dic; 125 (Suplemento 1): 18-25. DOI: 10.3171/2016.7.GKS161499. PMID: 27903191.

67. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, Yamanaka K, Sato Y, Jokura H, Yomo S, Nagano O, Kenai H, Moriki A, Suzuki S, Kida Y, Iwai Y, Hayashi M , Onishi H, Gondo M, Sato M, Akimitsu T, Kubo K, Kikuchi Y, Shibasaki T, Goto T, Takanashi M, Mori Y, Takakura K, Saeki N, Kunieda E, Aoyama H, Momoshima S, Tsuchiya K. Estereotáctica radiocirugía para pacientes con metástasis cerebrales múltiples (JLGK0901): un estudio observacional prospectivo multiinstitucional. Lanceta Oncol. 2014 abril; 15 (4): 387-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0. Epub 2014 10 de marzo. PMID: 24621620

68. Yamamoto M, Aiyama H, Koiso T, Watanabe S, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H, Barfod BE. Aplicabilidad y limitaciones de una métrica de clasificación pronóstica recientemente propuesta, la velocidad de metástasis cerebral inicial, para pacientes con metástasis cerebral que se someten a radiocirugía estereotáctica. J Neurooncol. 2019 julio; 143 (3): 613-621. DOI: 10.1007/s11060-019-03199-8. Epub 2019 28 de mayo. PMID: 31140039.

69. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. Discusión de la tabla de contenido del índice de las pautas de NCCN. 2019:143.

70. Niranjan A, Monaco E, Flickinger J, Lunsford LD. Directrices para la radiocirugía de metástasis cerebrales múltiples. Prog Neurol Surg. 2019;34:100-109. doi: 10.1159/000493055. Epub 2019 16 de mayo. PMID: 31096242.

71. Routman, DM, Bian, SX, Diao, K., Liu, JL, Yu, C., Ye, J., Zada, G. y Chang, EL (2018). La creciente importancia del volumen de la lesión como factor pronóstico en pacientes con metástasis cerebrales múltiples tratados con radiocirugía estereotáctica. *Medicina del cáncer* , *7* (3), 757–764. https://doi.org/10.1002/cam4.1352

72. Hirshman, BR, Wilson, BR, Ali, MA, Schupper, AJ, Proudfoot, JA, Goetsch, SJ, Carter, BS, Sinclair, G., Bartek, J., Jr, Chiang, V., Fogarty, G., Hong, A. y Chen, CC (2018). El volumen acumulado del tumor intracraneal

aumenta el valor pronóstico del modelo de evaluación pronóstica graduada específica para el diagnóstico de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales de melanoma. *Neurocirugía , 83* (2), 237–244. https://doi.org/10.1093/neuros/nyx380

73. Baschnagel, AM, Meyer, KD, Chen, PY, Krauss, DJ, Olson, RE, Pieper, DR, Maitz, AH, Ye, H. y Grills, IS (2013). Volumen tumoral como predictor de supervivencia y control local en pacientes con metástasis cerebrales tratados con cirugía Gamma Knife. *Revista de neurocirugía , 119* (5), 1139–1144. https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13431

74. Farris, M., McTyre, ER, Cramer, CK, Hughes, R., Randolph, DM, 2nd, Ayala-Peacock, DN, Bourland, JD, Ruiz, J., Watabe, K., Laxton, AW, Tatter, SB, Zhou, X. y Chan, MD (2017). Velocidad de metástasis cerebral: una nueva métrica pronóstica predictiva de la supervivencia general y la libertad de la radioterapia de todo el cerebro después de una falla cerebral a distancia después de la radiocirugía inicial sola. *Revista internacional de oncología radioterápica, biología, física , 98* (1), 131–141. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.20

75. Gorovets, D., Ayala-Peacock, D., Tybor, DJ, Rava, P., Ebner, D., Cielo, D., Noreen, G., Wazer, DE, Chan, M. y Hepel, JT (2017). Nomograma multiinstitucional que predice la supervivencia libre de radiación cerebral completa de rescate después de la radiocirugía en pacientes con metástasis cerebrales. *Revista internacional de oncología radioterápica, biología, física , 97* (2), 246–253. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.09.043

76. Wang, K., Pearlstein, KA, Moon, DH, Mahbooba, ZM, Deal, AM, Wang, Y., Sutton, SR, Motley, BB, Judy, GD, Holmes, JA, Sheets, NC, Kasibhatla, MS, Pacholke, HD, Shen, CJ, Zagar, TM, Marks, LB y Chera, BS (2019). Evaluación del riesgo de xerostomía después de la radioterapia de todo el cerebro y asociación con la dosis parotídea. *Oncología JAMA , 5* (2), 221–228. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4951

77. Wang, K., Tobillo, R., Mavroidis, P., Pappafotis, R., Pearlstein, KA, Moon, DH, Mahbooba, ZM, Deal, AM, Holmes, JA, Sheets, NC, Kasibhatla, MS, Pacholke, HD, Royce, TJ, Weiner, AA, Shen, CJ, Zagar, TM, Marks, LB y Chera, BS (2019). Evaluación prospectiva del síndrome de ojo seco informado por el paciente después de la radiación cerebral total. *Revista internacional de oncología radioterápica, biología, física , 105* (4), 765–772. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.07.015

78. Vogelbaum, MA, Brown, PD, Messersmith, H., Brastianos, PK, Burri, S., Cahill, D., Dunn, IF, Gaspar, LE, Gatson, N., Gondi, V., Jordan, JT, Lassman , AB, Maues, J., Mohile, N., Redjal, N., Stevens, G., Sulman, E., van den Bent, M., Wallace, HJ, Weinberg, JS, … Schiff, D. (2021). Tratamiento de Metástasis Cerebrales: Guía ASCO-SNO-ASTRO. Diario de oncología clínica: diario oficial de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, JCO2102314. Publicación anticipada en línea. https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314

79. Kristin J. Redmond, Chengcheng Gui, Stanley Benedict, Michael T. Milano, Jimm Grimm, J. Austin Vargo, Scott G. Soltys, Ellen Yorke, Andrew Jackson, Issam El Naqa, Lawrence B. Marks, Jinyu Xue, Dwight E Heron, Lawrence R. Kleinberg, Tumor Control Probability of Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Brain Metástasis, International Journal of Radiation Oncology*Biology*Fysics, volumen 110, número 1, 2021, páginas 53-67, ISSN 0360-3016, https: //doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.10.034.

80. Ng PR, Choi BD, Aghi MK, Nahed BV. Avances quirúrgicos en el manejo de las metástasis cerebrales. Neurooncol Adv. 27 de noviembre de 2021; 3 (suplemento 5): v4-v15. DOI: 10.1093/noajnl/vdab130. PMID: 34859228; PMCID: PMC8633760.

81. Red Nacional Integral del Cáncer. Directrices de la NCCN. Publicado en línea en 2021. https://www.nccn.org/guidelines/category_1. Consultado el 1 de junio de 2021.

82. Venur, VA y Ahluwalia, MS (2015). Puntuaciones pronósticas para pacientes con metástasis cerebrales: uso en la práctica clínica y diseño de ensayos. Oncología clínica china, 4(2), 18. https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.01