

## Artículo Original



### Tratamiento quirúrgico de metástasis cerebrales: Análisis de resultados de una cohorte histórica en un centro de referencia.

### Surgical treatment of brain metastases: Result analysis of a historical cohort in a reference center.

Rasmussen J. <sup>1</sup>, Beltrame S. <sup>1</sup>, Ajler P. <sup>1</sup>, Baccanelli M. <sup>1</sup>, Yampolsky C. <sup>1</sup>

#### RESUMEN

Las metástasis cerebrales constituyen el tumor de cerebro más frecuente. La resección neuroquirúrgica convencional provee una de las más altas tasas de control local y sobrevida, con una baja tasa de complicaciones.

Análisis de la cohorte histórica de pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos por metástasis cerebrales en nuestro centro desde enero de 2012 a mayo de 2016. Se consignaron datos epidemiológicos, oncológicos, anatómicos y quirúrgicos. La mortalidad se cotejó con los principales scores pronósticos en pacientes con seguimiento de al menos 6 meses.

Se realizaron 119 exéresis. La sobrevida media global fue de 240 días, mientras que en promedio fue de 307,9 (IC 95%: 252,7-363,1) días. Las curvas de supervivencia mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la escala de KPS ( $p=0,0331$ ), pero no entre los de RPA ( $p=0,1104$ ).

El tratamiento quirúrgico de metástasis cerebrales es un procedimiento efectivo y seguro que prolonga la sobrevida del paciente oncológico preservando su funcionalidad. Una revisión de los factores pronósticos es necesaria para optimizar la selección de candidatos quirúrgicos.

.

**Palabras claves:** Metástasis, cerebro, neurocirugía, pronóstico, sobrevida.

---

1. Servicio de Neurocirugía, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.



## ABSTRACT

Brain metastases are the most common brain tumor. Conventional neurosurgical resection provides one of the highest rates of local control and survival, with a low rate of complications.

Analysis of the historical cohort of adult patients submitted to surgical procedures for brain metastases at our center from January 2012 to May 2016. Epidemiological, oncological, anatomic and surgical data were recorded. Mortality was correlated with the main prognostic scores, in patients with follow-up of at least 6 months.

119 excision was performed. The mean overall survival was 240 days, while on average it was 307.9 (95% CI: 252.7-363.1) days. Survival curves showed statistically significant differences between the groups on the KPS scale ( $p = 0.0331$ ), but not among the RPA groups ( $p = 0.1104$ ).

Surgical treatment of brain metastases is an effective and safe procedure that prolongs the survival of cancer patients while preserving their functionality. A review of prognostic factors is necessary to optimize the selection of surgical candidates.

**Key Words:** Metastases, brain, neurosurgery, prognosis, survival.

## INTRODUCCION

Las metástasis cerebrales constituyen el tumor de cerebro más frecuente, y con tendencia creciente, dado el incremento de la sobrevida en pacientes oncológicos y la detección precoz de las mismas<sup>1</sup>.

El Sistema Nervioso Central, por medio de la barrera hematoencefálica selectivamente permeable, condiciona la penetración de tratamientos sistémicos. Este punto, sumado a la quimiosensibilidad propia de cada neoplasia, resulta en que la quimioterapia tenga un valor limitado en el tratamiento inicial de metástasis

cerebrales, limitando su rol a lesiones pequeñas, asintomáticas y múltiples<sup>2</sup>. La quimioterapia intratecal se utiliza casi exclusivamente en carcinomatosis leptomeníngea, con escasa repercusión en el pronóstico vital<sup>3</sup>.

En dicho contexto, los tratamientos locales toman relevancia. La resección neuroquirúrgica convencional provee una de las más altas tasas de control local y sobrevida en este tipo de pacientes<sup>4,5</sup>. Exceptuando algunas estirpes particulares, y debido a su diseminación eminentemente hematológica, la



distribución anatómica de las metástasis cerebrales se corresponde al peso y volumen de cada lóbulo, y dentro de los mismos, en la unión cortico-subcortical y territorios limítrofes, dado al pequeño calibre de la microcirculación encefálica en dichas regiones. Ello determina que su localización sea mayoritariamente en la convexidad de los hemisferios cerebrales, favoreciéndose el abordaje neuroquirúrgico, aun en áreas elocuentes, lo cual ofrece una de las más altas tasas de control local e incluso sobrevida en las series publicadas<sup>6-8</sup>.

Otras estrategias menos invasivas, con la terapia radiante como principal exponente, presentan resultados favorables en cuanto a control local, constituyendo alternativas

válidas, de forma adyuvantes e incluso como primera opción terapéutica, sobre todo en pacientes en los cuales la resección neuroquirúrgica resulta inviable debido a presencia de lesiones cerebrales múltiples, relativamente pequeñas, anatómicamente inaccesibles, y/o en pacientes con deterioro orgánico o extensa progresión de la enfermedad primaria<sup>9,10</sup>. Sin embargo, el incremento en la sobrevida puede verse opacado por el condicionamiento de la calidad de vida producto de deterioro neurocognitivo evidenciado en pacientes tratados con radioterapia holocraneana y, aunque en menor medida, con radiocirugía estereotáctica<sup>11</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó el análisis de una cohorte histórica de pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos de metástasis cerebrales, en un centro de referencia (HIBA), durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y 30 de mayo de 2016.

Se consignaron datos epidemiológicos (sexo, edad), oncológicos (presentación cronológica, origen de neoplasia primaria, tratamiento adyuvante), anatómicas (número de metástasis intracraneales, localización de las metástasis), quirúrgicas (procedimiento, grado de resección, complicaciones, GOS al alta). Dichas variables se expresaron como porcentajes.

Tabla 1

Clase	Factores pronósticos	Sobrevida media (meses)
I	KPS $\geq$ 70 Edad <65 años Sitio primario controlado Sin metástasis Extra craneales	7,1
III	KPS <70	2,3
II	Todos los otros	4,2

La supervivencia fue comparada entre los grados propuestos por Recursive Partitioning Analysis<sup>12</sup> (RPA; I, II, III) (Tabla 1), y por la gradación de Karnofsky<sup>13</sup> (*Karnofsky Performance Status - KPS*; 100, 90, 80, 70 y <70) (Tabla 2), expresada en días a partir del diagnóstico de la metástasis cerebral en cuestión (o desde la primer microcirugía resectiva, en caso de no contarse con el primero) en pacientes con al menos 180

días de seguimiento posquirúrgico. Se analizaron las diferencias entre las medias mediante ANOVA de una vía, y

se realizaron comparaciones múltiples mediante Fisher's Least Significant Difference (LSD) test.



Tabla 2. KPS.

Valor	Nivel de funcionalidad	Definición
100	Normal, asintomático, sin evidencia de enfermedad	
90	Capaz de realizar actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad	Capaz de llevar a cabo actividad normal y trabajar, no requiere cuidados especiales
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad	
70	Capaz de autocuidado, incapaz de llevar actividad normal o trabajar activamente	Incapaz de trabajar; capaz de vivir en el hogar y cuidar de la mayoría de sus necesidades personales; necesita diversos grados de asistencia
60	Requiere asistencia ocasional, capaz de atender la mayoría de sus necesidades	
50	Requiere asistencia considerable y atención médica frecuente	
40	Incapacitado, requiere asistencia y atención especial	
30	Incapacitado severamente, indicación de hospitalización aunque la muerte no es inminente	Incapaz de cuidar de sí mismo; requiere atención equivalente a cuidados institucionales u hospitalarios; enfermedad puede progresar rápidamente
20	Necesidad de hospitalización, muy enfermo, necesidad de tratamiento de soporte activo	
10	Moribundo, enfermedad terminal progresa rápidamente	
0	Muerte	

Se graficaron curvas de Kaplan-Meier para cada grupo, con todos los pacientes sometidos a microcirugía resectiva de metástasis cerebral. Las diferencias entre las curvas de supervivencia fueron analizadas mediante Log-rank (Mantel-Cox) test.

Un valor de  $p < 0,05$  fue tomado como corte para significancia estadística. Se utilizó el programa Prism versión 6.00 para Windows (GraphPad Software, California, USA).

## RESULTADOS

Las variables epidemiológicas, anatómicas y oncológicas se presentaron similares proporciones a las descritas en la literatura científica, y se expresan junto a las variables quirúrgicas en la Tabla 3, las cuales denotan un alto grado de efectividad y seguridad.

Tabla 3

	Supervivencia (días)	Significancia estadística
100	372,7	-
90	442,2	a, b
KPS 80	308,0	-
70	196,2	a
<70	195,3	b
I	508,6	c, d
RPA II	307,9	c
III	195,3	d

Se realizaron 122 cirugías en 118 pacientes, de las cuales 119 fueron exéresis totales, excepto una (resección del 80%). La supervivencia media global fue de 240 días (Fig.1), mientras que en promedio fue de 307,9 (IC 95%: 252,7-363,1) días.

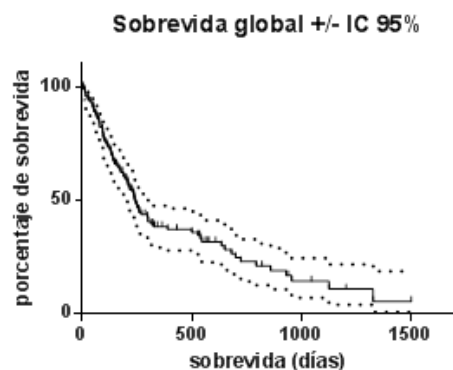


Figura 1.

Las curvas de supervivencia ( $n=115$ ) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la escala de KPS ( $p=0,0331$ ), pero no entre los de RPA ( $p=0,1104$ ). Por el contrario, las curvas de los grupos de RPA evidenciaron una tendencia significativa ( $p=0,0362$ ), no así las curvas de los grupos de KPS ( $p=0,0627$ ) (Figs. 2 y 3).

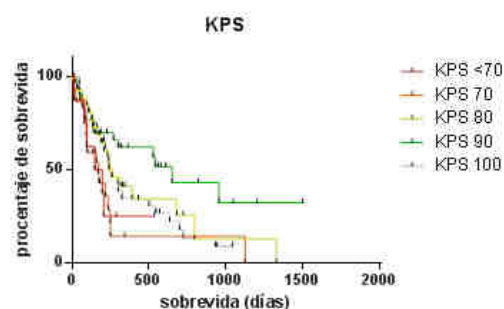


Figura 2.

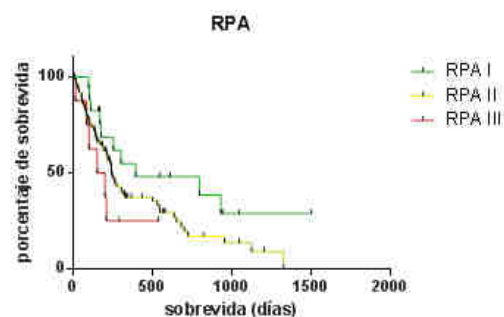


Figura 3.

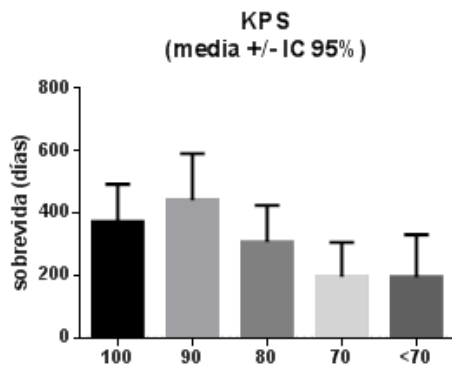


Figura 4.

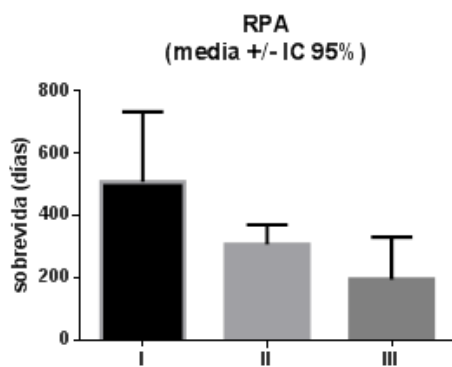


Figura 5.

Sin embargo, las diferencias entre medias de los grupos de cada clasificación ( $n=108$ ), si alcanzaron (KPS,  $p=0,0487$ ; RPA,  $p=0,0266$ ), e incluso demostraron tendencia lineal (KPS,  $p=0,0236$ ; RPA,  $p=0,0193$ ) (Figs. 4 y 5). Las comparaciones múltiples entre grupos individuales de RPA mostraron significancia estadística la diferencia entre RPA I con respecto a RPA II ( $p=0,0175$ ) y RPA III ( $p=0,0193$ ), mientras que entre los grupos de KPS la diferencia fue significativa entre los grupos de KPS 90 con respecto a KPS >70 ( $p=0,0453$ ) y KPS 70 ( $p=0,0068$ ) (Tabla 4).

Tabla 4.

		#	%
Sexo	masculino	63	53%
	femenino	55	47%
Edad	>65	48	39%
	<65	70	57%
Cronología	sincrónico	35	29%
	metacrónico	87	71%
Origen	pulmón	44	36%
	mama	16	13%
	riñón	13	11%
	melanoma	10	8%
	colon	9	7%
Localización	otro	19	16%
	desconocido	11	9%
	frontal	46	38%
Número	parietal	22	18%
	temporal	10	8%
	occipital	11	9%
	base de cráneo	2	2%
	infratentorial	31	25%
Procedimiento	1	78	64%
	2	32	26%
	3	9	7%
	>3	3	2%
Adyuvancia	exéresis total	118	97%
	exéresis subtotal	1	1%
	biopsia	3	2%
Complicaciones	QT sistémica	29	24%
	RT	19	16%
	holocraneana	2	2%
	radiocirugía	2	2%
	boost en lecho	2	2%
GOS al alta	QT + terapia radiante	40	33%
	ninguna	107	88%
	hematoma	7	6%
	lecho	3	2%
	infección de herida	2	2%
GOS al alta	meningitis pop colección	2	2%
	extradural	2	2%
	fístula LCR	1	1%
	I	4	3%
	II	3	2%
GOS al alta	III	8	7%
	IV	36	30%
	V	71	58%



## DISCUSIÓN

El tratamiento de las metástasis cerebrales está fuertemente ligado al pronóstico vital de la enfermedad oncológica primaria, así como también por el status funcional del paciente, según las publicaciones de referencia<sup>1,9,10</sup>. En este sentido, las opciones terapéuticas deben evaluarse cuidadosamente, procurando evitar aquellas que supongan detrimento de la calidad de vida en estos pacientes con enfermedad terminal, e incluso el de sus respectivos cuidadores<sup>14</sup>.

Los scores actuales<sup>15</sup> se basan principalmente en KPS<sup>13</sup>, en el cual se puntúa la funcionalidad del paciente en una escala de 0 (muerte) a 100 (asintomático); cada intervalo de 10 puntos corresponde a un estado clínico definido. Un puntaje de 70, debajo del cual el paciente ya no puede cumplir su actividad laboral debido a su deterioro orgánico, suele tomarse como punto clave para la definición de conductas. Sin embargo, en el caso de metástasis cerebrales, el deterioro funcional puede verse sobreestimado por déficit agudos o subagudos, producto del efecto de masa de la lesión y no del deterioro orgánico-sistémico, propio de la progresión oncológica, como pretendía originalmente reflejar dicha puntuación.

De hecho, el status neurológico (tanto cognitivo como deficitario focal) se ven alterados en una alta proporción de casos, sea como síntoma centinela que conduzca al diagnóstico de la enfermedad oncológica (sincrónica), o

bien como indicio de recaída (metacrónica)<sup>16</sup>. La importancia de ello radica en que el deterioro funcional en estos casos es reversible en variable medida, con sólo tratamiento sintomático no-oncológico (esteroides, anticonvulsivantes, antieméticos, antiinflamatorios no esteroideos, etc.)<sup>17</sup>, lo que conlleva un cambio en su pronóstico, y por lo tanto, en el algoritmo terapéutico.

A pesar de la importancia de determinar el KPS y scores basados en el mismo, no existe una clara descripción que considere el momento preciso, la relación con tratamientos sintomáticos o la causa del deterioro al momento de consignar el KPS, o cualquier otro factor que pueda hacer variar sensiblemente su valor. Cabe esperar que el rol propuesto para el KPS como factor pronóstico, se ajuste a la realidad en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas diagnosticadas durante la estadificación oncológica o incidentalmente; sin embargo debería al menos considerarse una revisión crítica que pondere los factores antes mencionados en el caso de metástasis cerebrales sintomáticas.

En nuestro caso, el KPS (y por consiguiente el RPA) se tomaron al momento de la internación que dio origen al diagnóstico de metástasis cerebral. Es por ello que nuestra casuística incluye algunos pacientes de bajo KPS-RPA tratados mediante resección neuroquirúrgica, en aparente contradicción con lo propuesto en la literatura científica. Sin embargo, en la mayoría de ellos se identificó la lesión





metastásica cerebral como principal factor de discapacidad potencialmente reversible.

Sin embargo muchos otros factores han y están siendo descritos<sup>18</sup>; inicialmente el órgano<sup>19</sup>, subtipo celular y/o variedad histológica de la lesión neoplásica primaria, tratamientos previos y recaídas, para actualmente contar con el advenimiento de marcadores genéticos y de biología molecular. Otro tanto corresponde al desarrollo de blancos terapéuticos específicos (anticuerpos monoclonales, inmunoterapia<sup>20</sup>, terapia génica<sup>18,21</sup>, oncología radiante). Como neurocirujanos, contamos con mayor sofisticación en sistemas de neuronavegación, monitoreo funcional intraoperatorio, neuroimágenes intraoperatorias, técnica e instrumental microquirúrgico<sup>22</sup>, sumado al aporte en materia de neuroanestesia y

neurointensivo. Todo ello amplia el armamentario terapéutico de forma tal que sólo puede concebirse el manejo de este tipo de pacientes desde un enfoque interdisciplinario, a fin de definir un esquema de tratamiento y seguimiento personalizado, abogando por la estandarización de algoritmos basados en la evidencia, que faciliten los mejores pronósticos y calidad de vida posibles.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de metástasis cerebrales es un procedimiento efectivo y seguro que prolonga la sobrevida del paciente oncológico preservando su funcionalidad. Una revisión de los factores pronósticos es necesaria para optimizar la selección de candidatos quirúrgicos.

## REFERENCIAS:

1. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, Tallet A, Viens P, Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: An overview. *Anticancer Res* 2012;32(11):4655–62.
2. Peacock KH, Lesser GJ. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(6):479–89.
3. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995;75(12):2919–31.
4. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):33–43.
5. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009;92(3):275–82.
6. Onesti CE, Iacono D, Angelini S, Lauro S, Mazzotta M, Occhipinti MA, Giusti R MP. Unexpected long survival of brain oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with multimodal treatment: a single-center experience and review of the literature. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5(6):712–9.



7. Ekici K, Temelli O, Dikilitas M, Dursun IH, Bozdog N, Kekilli E. Survival and prognostic factors in patients with brain metastasis : Single center experience. 2016;21(4):958–63.
8. Andleeb A, Teli MA, Lone MM, Afroz F, Ahmad HI, Fatima K. Brain metastases : A single institute experience. 2017;(3):2–6.
9. Ewend MG, Elbabaa S, Carey L a. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases. Neurosurgery 2005;57(5 SUPPL.):1–19.
10. Lin BJ, Jandial R, Nesbit A, Badie B, Chen M. Current and Emerging Treatments for Brain Metastases. Oncology 2015;29(4):250–7.
11. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009;10(11):1037–44.
12. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(4):745–51.
13. Karnofsky D a, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. Cancer 1948;1(4):634–56.
14. Saria MG, Nyamathi A, Phillips LR, et al. The Hidden Morbidity of Cancer: Burden in Caregivers of Patients with Brain Metastases. Nurs Clin North Am 2017;52(1):159–78.
15. Venur AV, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients : use in clinical practice and trial design. Chinese Clin Oncol 2015;4(2):1–7.
16. Taphoorn MJB, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. Lancet Neurol. 2004;3(3):159–68.
17. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of brain metastases. J Clin Oncol 2015;33(30):3475–84.
18. Shonka N, Venur VA, Ahluwalia MS. Targeted Treatment of Brain Metastases. Curr Neurol Neurosci Rep 2017;17(4):37.
19. 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.
20. Tan AC, Heimberger AB, Menzies AM, Pavlakis N, Khasraw M. Immune Checkpoint Inhibitors for Brain Metastases. Curr Oncol Rep 2017;19(6):38.
21. Chukwueke UN, Brastianos PK. Sequencing brain metastases and opportunities for targeted therapies. Pharmacogenomics 2017;18(6):585–94.
22. Gates M, Alsaidi M, Kalkanis S. Surgical treatment of solitary brain metastases. Prog Neurol Surg 2012;25:74–81.



### Correspondencia:

Dr. Jorge Rasmussen

Email:

[jorge.rasmussen@hospitalitaliano.org.ar](mailto:jorge.rasmussen@hospitalitaliano.org.ar)

Recibido : 30/05/17

Aprobado : 18/08/17

Conflicto de intereses : Los autores declaran no presentar conflicto de intereses