



Radioterapia estereotáctica (SRS) de las metástasis cerebrales

Pedro Ensunza^a, Clara Eíto^a, Alicia Olarte^a, Germán Valtueña^a, Patricia Gago^b, Brais Rodríguez^b

(a) Servicio de Oncología Radioterápica, Instituto Oncológico IMQ Bilbao. Clínica Zorrotzaurre

(b) Unidad de Radiofísica, Servicio de Oncología Radioterápica. Clínica Zorrotzaurre

Recibido el 29 de noviembre de 2017; aceptado el 10 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Radioterapia holocraneal (WBRT).
Radiocirugía estereotáctica (SRS).
Arcoterapia conformada dinámica (DCA).
Arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT).
Isocentro único.
Isocentro múltiple.

Resumen:

Se realiza una revisión de las modalidades de tratamiento local de las metástasis cerebrales, ya sean únicas o múltiples (1 a 4, 5 a 10 metástasis) que se han realizado durante los últimos 30 años, resaltando el papel determinante que está adquiriendo la utilización de la radiocirugía estereotáctica como modalidad única de tratamiento.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Holocranial radiotherapy (WBRT).
Stereotactic radiosurgery (SRS).
Dynamic conformal arc therapy (DCA).
Volumetric intensity arc therapy (VMAT).

Stereotactic radiotherapy (SRS) of brain metastases

Abstract:

A review is made of the local treatment modalities of brain metastases, either single or multiple (1 to 4, 5 to 10 metastases) that have been carried out during the last 30 years, highlighting the determining role of stereotactic radiosurgery as a single treatment modality.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Single isocenter.
Multiple isocenter.

GILTZA-HITZAK

Erradioterapia holokraniala (WBRT).
Erradiokirurgia estereotaxikoa (SRS).
Arkoterapia konformatu dinamikoa (DCA).
Intentsitate modulatu-
tuko arkoterapia bolu-
metrikoa (VMAT).
Isozentro bakarra.
Isozentro anizkoitza.

Garuneko metastasien erradioterapia estereotaxikoa (SRS)

Laburpena:

Azken 30 urteotan egin diren garuneko metastasien –bakarrak edo anizkoitzak (1etik 4ra, 5etik 10era arteko metastasi– tratamendu lokalaren modalitateen azterketa egiten da, erradiokirurgia estereotaxikoaren erabilera tratamendu-modalitate bakar gisa lortzen ari den zeregin erabakigarria azpimarratuz.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Las metástasis cerebrales constituyen un verdadero problema de salud. Se estima que del 20% al 40% de pacientes con cáncer desarrollará metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad¹.

Existen varias modalidades de tratamiento para las metástasis cerebrales como son la cirugía, la radioterapia holocraneal (WBRT), la radiocirugía estereotáxica (SRS), la quimioterapia, distintas combinaciones de los citados tratamientos y los cuidados de soporte, que incluyen el empleo de la dexametasona.

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento de radioterapia holocraneal (WBRT) con una mediana de supervivencia de 3-6 meses y con una importante proporción de pacientes que van a fallecer por progresión de la enfermedad intracraneal en el plazo de unos pocos meses tras el tratamiento².

Las recomendaciones para el tratamiento de las metástasis cerebrales se deben basar en factores que dependen del paciente, tales como la edad y su estado general, en factores dependientes del tumor, tales como el número y tamaño de las metástasis, el tipo de tumor primario y su actividad, y en función también de las opciones de tratamiento disponibles, tales como la posibilidad de acceder a la neurocirugía y/o a la radiocirugía estereotáxica³.

En este artículo se procede a realizar una revisión de la literatura y de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica de las diferentes opciones de tratamiento anteriormente mencionadas⁴⁻⁸ de las metástasis cerebrales.

Modalidades de tratamiento

Se realiza una revisión de las modalidades de tratamiento local de las metástasis cerebrales, ya sean únicas o múltiples (1 a 4, 5 a 10 metástasis) que se han realizado durante los últimos 30 años.

A Metástasis cerebral única

Para pacientes seleccionados con metástasis cerebral única, el empleo de la cirugía o de la radiocirugía ha demostrado que mejoran la supervivencia y, por lo tanto, ésta debe ser la primera opción de tratamiento.

A-1. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus radioterapia holocraneal (WBRT)

Se han analizado tres ensayos aleatorizados que analizan el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) con o sin resección de metástasis cerebral única. Dos de los tres ensayos concluyeron que añadiendo la cirugía a la radioterapia holocraneal se conseguía una mejoría significativa de la supervivencia con respecto a si se realizaba únicamente la radioterapia holocraneal⁹⁻¹⁰.

A-2. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus cirugía

Se completaron dos ensayos aleatorizados en los que se concluyó que se producía una mejoría significativa en las tasas de control local cerebral en los pacientes tratados con radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía en comparación con los que fueron tratados solo con cirugía. El primero de los estudios mostró que la radioterapia holocraneal (WBRT) prevenía de forma significativa la recaída en el lugar original de la metástasis pero sin que existieran diferencias en la supervivencia¹¹. El segundo ensayo¹² concluyó que la WBRT reduce la tasa de recaídas a dos años en el lugar inicial de la cirugía.

A-3. Radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía versus radiocirugía (SRS)

Se realizó un ensayo en pacientes con una única metástasis cerebral (menor de 3 cm) resecable entre resección seguida de radioterapia holocraneal (WBRT) versus radiocirugía solo. El ensayo se detuvo en sus primeras fases por insuficiente reclutamiento de pacientes.

A-4. Radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía versus radioterapia holocraneal (WBRT) y cirugía

Un ensayo aleatorizado analizó el empleo de la radiocirugía y radioterapia holocraneal (WBRT) versus cirugía y radioterapia holocraneal (WBRT). Este estudio también fue cerrado por el bajo reclutamiento de pacientes.

Hay dos estudios retrospectivos que analizan el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) y la radiocirugía versus cirugía y radioterapia holocraneal (WBRT) para pacientes con metástasis cerebral única que sugieren que no hay diferencias en la supervivencia de ambos grupos.

A-5. Radioterapia holocraneal (WBRT) versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (SRS)

El ensayo multiinstitucional cooperativo RTOG 950813 analizó el empleo de la radioterapia holocraneal (WBRT) con una dosis de sobreimpresión del volumen tumoral (boost) (n= 167) versus solo radioterapia holocraneal (WBRT) (n= 164) en pacientes seleccionados con 1 a 3 metástasis cerebrales de un diámetro máximo de 4 cm para la lesión mayor y sin que el resto de las lesiones tuviera un diámetro > 3 cm. La mediana de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con el boost de radiocirugía, 6,5 meses, comparado con 4,9 meses en el grupo de solo radioterapia holocraneal (WBRT). Se lograron mayores tasas de respuesta a 3 meses y mejor control de las lesiones tratadas a 1 año en el grupo radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (82%) que en el grupo de solo radioterapia holocraneal (WBRT) (71%).

B Metástasis cerebrales recientemente diagnosticadas: única o múltiples

La radioterapia holocraneal (WBRT) ha sido el tratamiento estándar para los pacientes diagnosticados de metástasis cerebrales, independientemente de la histología y del número de lesiones. En vista del déficit neurocognitivo y déficits en la memoria que se producen como efectos tardíos tras la solo radioterapia holocraneal se realizaron ensayos para tratar a pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales utilizando solo la radiocirugía.

B-1. Radiocirugía (SRS) versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía (SRS)

Se ha publicado un ensayo¹⁴ que reporta el uso de la radiocirugía sola versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía en pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales. No se encontraron diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos, con una mediana de supervivencia de 7,5 meses para el grupo de la WBRT y radiocirugía versus 8 meses para el grupo de la radiocirugía. Sin embargo, la tasa de recurrencias a 12 meses fue del 48% para el grupo de WBRT y radiocirugía, comparada con el 76,4% para el grupo de la radiocirugía.

B-2. Radiocirugía o cirugía solo versus radioterapia holocraneal (WBRT) y radiocirugía o cirugía

El ensayo EORTC 22952-2600112 incluyó pacientes con 1 a 3 metástasis cerebrales. La supervivencia global

(10,9 meses vs 10,7 meses) fue similar en ambos brazos. La WBRT redujo la tasa de recaídas a 2 años en las localizaciones iniciales (cirugía: de 59% a 27%; radiocirugía: 31% a 19%) y en nuevas localizaciones (cirugía: de 42% a 23%; radiocirugía: 48% a 33%).

C Metástasis cerebrales recientemente diagnosticadas: metástasis múltiples

El manejo de los pacientes que presentan un limitado número de metástasis cerebrales ha evolucionado desde el tratamiento de radioterapia holocraneal (WBRT) como tratamiento único hasta tratamientos más radicales que incorporan la radiocirugía estereotáxica¹⁵⁻¹⁶. La radiocirugía estereotáxica (SRS) consiste en la administración de una única dosis de radiación con una alta precisión focal de las metástasis cerebrales, con la intención de maximizar las tasas de control local al tiempo que se preservan los tejidos sanos cerebrales.

Desde que Linquist publicó por primera vez que había tratado con éxito a un paciente con metástasis cerebrales mediante radioterapia estereotáxica, se ha ido acumulando evidencia científica para esta modalidad de tratamiento, ya sea utilizándose como tratamiento único o combinándolo con la radioterapia holocraneal (WBRT).

La radioterapia estereotáxica presenta una serie de beneficios respecto a la radioterapia holocraneal (WBRT). Puede administrarse en una única sesión, más del 80% de los pacientes tendrán localmente controlado su tumor con este tratamiento, permite la paliación temprana de los síntomas neurológicos, se puede administrar aunque previamente se haya realizado radioterapia holocraneal (WBRT), no excluye el tratamiento de radioterapia en otras partes del cuerpo, ni la quimioterapia ni la cirugía mayor para otras lesiones, y la incidencia y magnitud del deterioro cognitivo son mucho menores que con la WBRT¹⁷.

Yamamoto et al publicaron que habían tratado exitosamente a 2 pacientes con más de 10 metástasis cerebrales con radioterapia estereotáxica (SRS). Desde entonces se han publicado estudios retrospectivos de pacientes con metástasis cerebrales múltiples tratados con éxito mediante la citada técnica de radioterapia.

Se han publicado también tres estudios aleatorizados y controlados¹⁸⁻¹⁹ que comparan la radiocirugía estereotáxica (SRS) sola con la SRS más la WBRT en pacientes que presentan de 1 a 4 metástasis cerebrales, en los que se concluyó que la omisión de la WBRT no comprometía la supervivencia global.

De los 364 pacientes, 186 (51%) fueron tratados solo con SRS y 178 (49%) con SRS más WBRT. En el grupo de solo SRS el tiempo medio hasta el fallecimiento fue de 15 meses y para el grupo de SRS + WBRT fue de 14 meses. Los pacientes con edad ≤ a 50 años tratados inicialmente solo con SRS tuvieron una probabilidad de muerte inferior que a los pacientes de la misma edad tratados con SRS + WBRT. Sin embargo, no hubo diferencias significativas respecto a la mortalidad entre los dos grupos de tratamiento para los pacientes de edad ≥ a 50 años. La mediana de supervivencia para los pacientes de

edad $\leq$ a 50 años fue de 13,6 meses en el grupo de solo SRS, y de 8,2 meses para el grupo de SRS + WBRT.

La Guía actual de la Asociación Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) avala el empleo de la radiocirugía como modalidad única de tratamiento para pacientes con 1 a 4 metástasis cerebrales.

La cirugía y la WBRT mejoran el control local y la supervivencia de los pacientes con un limitado número de metástasis. Sin embargo, la WBRT es causa de déficit neurocognitivo sin que mejore la supervivencia global respecto a tratamientos focales de radioterapia, como la SRS²⁰.

Yamamoto et al confirmaron que su experiencia con 1.194 pacientes constituye el primer estudio observacional prospectivo con suficiente potencia estadística para concluir que el tratamiento exclusivo de radioterapia estereotáxica sin radioterapia holocraneal (WBRT), como tratamiento inicial para pacientes con 5 a 10 metástasis cerebrales no es inferior en resultados al obtenido en el tratamiento de pacientes con 2 a 4 metástasis¹⁷.

La utilización de la radioterapia estereotáxica (SRS) como modalidad única de tratamiento de las metástasis cerebrales múltiples, produce altas tasas de respuesta y control local. Sin embargo, un problema que se plantea en su utilización es el tiempo que se requiere para su ejecución cuando cada lesión se trata con una planificación individualizada, es decir, con múltiples isocentros (un único isocentro para cada lesión).

La arcoterapia conformada dinámica (DCA) es una técnica de tratamiento de radioterapia en la que el colimador multiláminas (MLC) del acelerador lineal conforma de forma dinámica el volumen del tumor, es decir, se adapta a la morfología del volumen tumoral al mismo tiempo que el *gantry* del acelerador va girando alrededor del paciente. La DCA es una técnica de tratamiento

de estereotaxia efectiva para el tratamiento de lesiones pequeñas. Cuando se tratan lesiones múltiples, habitualmente se identifica un isocentro para cada lesión y cada volumen se trata de una forma individual y secuencial. Esta técnica de DCA, de isocentro múltiple (MIDCA), requiere reposicionar al paciente varias veces durante el tratamiento y emplea mucho tiempo, desde alrededor de 20 minutos para una lesión hasta varias horas para lesiones múltiples.

Clark et al²¹ analizaron la posibilidad de realizar tratamientos de radioterapia estereotáxica de metástasis cerebrales múltiples con un único isocentro, mediante la técnica de VMAT (arcoterapia volumétrica de intensidad modulada dinámica) con el objeto de sustituir a las técnicas multicéntricas. Propusieron un nuevo método de tratamiento, mediante el empleo de arcos conformados dinámicos con un único isocentro (SIDCA), para el tratamiento de metástasis cerebrales múltiples en una única sesión.

Con esta técnica, cada metástasis se trata con un grupo de arcos conformados dinámicos de forma que todos los grupos de arcos tienen un único isocentro, que está centrado geoméricamente con relación a todas las lesiones, y los campos de arcos se tratan de forma secuencial en una única sesión (figura 1).

Tanto la planificación como la administración del tratamiento simultáneo de varias lesiones se puede actualmente realizar con la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) con un único isocentro multifocal (SIDCA). Esta técnica reduce de forma considerable el tiempo de tratamiento, con una mejor conformación y preservación de los tejidos sanos si se compara con las planificaciones con isocentros múltiples²²⁻²³, obteniéndose altas tasas de control local y de supervivencia a 6 meses.

Debido a los efectos neurocognitivos que produce la WBRT, cada vez con más frecuencia se utiliza la SRS

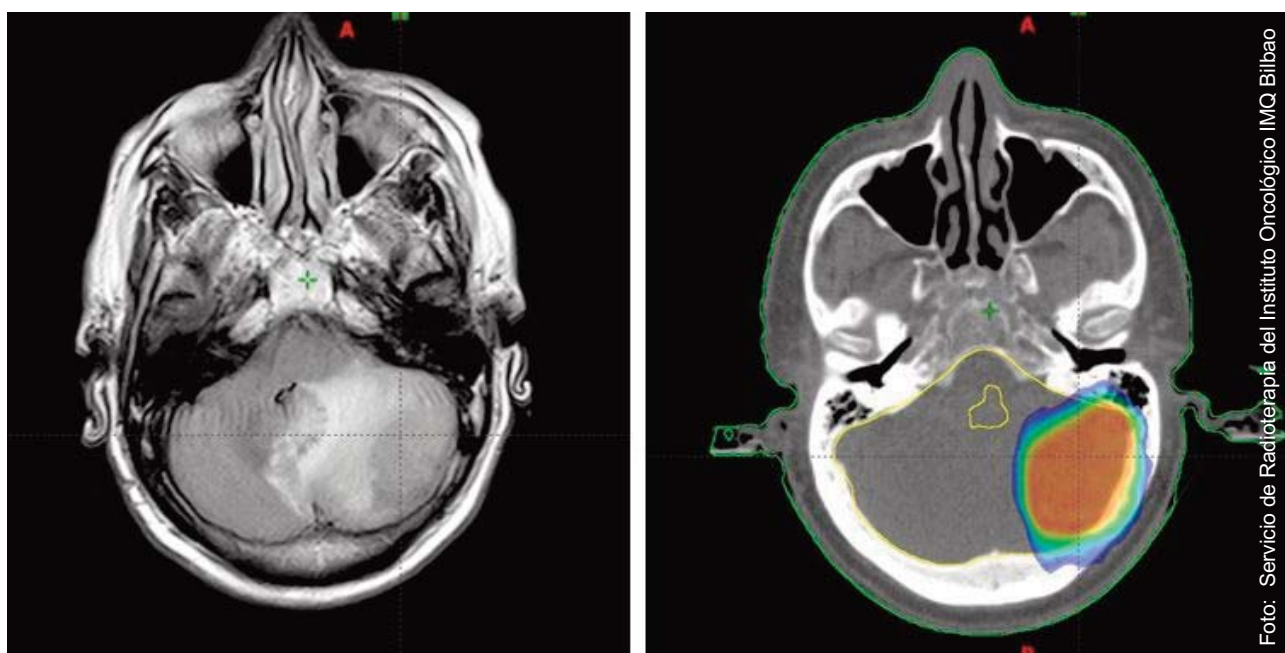


Figura 1. Imagen de resonancia magnética craneal en la que se observa una metástasis en el hemisferio cerebeloso izquierdo (imagen izquierda) y el plan de tratamiento con la distribución de dosis para el tratamiento de VMAT con tres semiarcos no coplanares (imagen derecha).

Foto: Servicio de Radioterapia del Instituto Oncológico IMQ Bilbao



Figura 2. Imagen mostrando el tratamiento de VMAT con tres semiarcos no coplanares de una metástasis en el hemisferio cerebeloso izquierdo.

como modalidad única de tratamiento, y de hecho, para los pacientes con más de 4 metástasis cerebrales²⁴ se está generalizando el empleo de la SRS.

Conclusiones

Las opciones de tratamiento para las metástasis cerebrales desde hace más de 30 años se limitaron al empleo de los esteroides y la radioterapia holocraneal (WBRT), y en raras ocasiones la cirugía. Actualmente, las opciones de tratamiento incluyen las medidas de confort (incluyendo el uso de esteroides), la WBRT y en pacientes seleccionados la cirugía o la radiocirugía (SRS).

En la actualidad, gracias a los avances tecnológicos que se han producido en el ámbito, tanto de la adquisición de imágenes como en los aparatos generadores de radiación, que permiten depositar dosis terapéuticas ablativas con mayor precisión, homogeneidad y seguridad, se dispone de opciones terapéuticas que han demostrado que mejoran el control de la enfermedad cerebral, como en el caso de la radioterapia holocraneal (WBRT), o el control local cerebral, que se obtiene con la radiocirugía (SRS).

Para pacientes seleccionados con metástasis cerebral única (figura 2), el empleo de la cirugía o de la radiocirugía como modalidad única de tratamiento ha demostrado que mejora la supervivencia y, por lo tanto, éstas deben ser las primeras opciones de tratamiento.

En los casos de pacientes seleccionados con metástasis cerebrales múltiples, en los que no se obtiene beneficio en la supervivencia global a pesar de que se obtienen mejoras, tanto en el control de la enfermedad cerebral (caso de la WBRT) o el control local cerebral, como ocurre con la radiocirugía, el objetivo del tratamiento sería la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

- 1 Patchell RA (2003). The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 29:533-540
- 2 Scoccianti S, Ricardi U (2012). Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 102:168-179.
- 3 May N, Tsao, Dirk Rades, Andrew Wirth, Simon S. Lo, Brita L. Danielson, Laurie E. Gaspar, Paul W. Sperduto, Michael A. Vogelbaum MD, Jeffrey D. Radaewski, Jian Z. Wang, Michael T. Gillin, Najeeb Mohideen, Carol A. Hahn, Eric L. Chang. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology*: July-September (2012) 2, 210-225.
- 4 Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 17-32.
- 5 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: 33-43.
- 6 Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96:71-83.
- 7 Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96:45-68.
- 8 Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010; 96: 103-114.
- 9 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with single brain metastasis. *Cancer*. 1996; 78:1470-1476.
- 10 Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastasis to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322:494-500.
- 11 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastasis to the brain. *JAMA*. 1998;280: 1485-1489.
- 12 Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:134-141.

- 13 Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with and without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665-1672.
- 14 Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-2491.
- 15 Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118:2486-2493.
- 16 Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2:210-225.
- 17 Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. *J Neurosurg* 2013; 118: 1258–68.
- 18 Arjun Sahgal, Hidefumi Aoyama, Martin Kocher, et al. Phase 3 Trials of Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiation Therapy for 1 to 4 Brain Metastases: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 4, pp. 710e717, 2015.
- 19 Patil CG, Pricola K, Sarmiento JM, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD006121
- 20 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: 1037–44.
- 21 Clark GM, Popple RA, Young PE, et al. Feasibility of single-isocenter volumetric modulated arc radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: 296–302.
- 22 VanderSpek L, Wang J, Alksne J, et al. Single fraction, single isocenter intensity modulated radiosurgery for multiple brain metastases: Dosimetric and early clinical experience [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(Suppl. 1):265.
- 23 Lagerwaard FJ, Verbakel WF, van der Hoorn E, et al. Volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for rapid, non-invasive stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(Suppl. 1):530.
- 24 Alan Nichol, Roy Ma, Fred Hsu, Lovedeep Gondara, Hannah Carolan, Robert Olson, Devin Schellenberg, François Germain, Arthur Cheung, Michael Peacock, Alanah Bergman, Emily Vollans, Rosemin Vellani, Michael McKenzie. Volumetric Radiosurgery for 1 to 10 Brain Metastases: A Multicenter, Single-Arm, Phase 2 Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 94, No. 2, pp. 312e321, 2016.