

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MEDICAS

EL EFECTO DEL TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO EN LA SOBREVIDA  
DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS CEREBRALES EN LA ERA DE LA  
INMUNOTERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA DE PRIMERA LINEA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la  
especialidad en Neurocirugía para optar por el grado y título de Especialista en  
Neurocirugía

Sustentante:

DONELLIA CARBONI ESQUIVEL

Tutor

ESTEBAN SÁNCHEZ JIMÉNEZ

Lector

GERARDO XAVIER LANG SERRANO

2023

## **Agradecimientos**

A Dios, a mi familia, a mis tutores, a mis amigos y compañeros, a mis pacientes y sus familias.

### **Hoja de aprobación del comité asesor**

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado **en Neurocirugía** de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **de Neurocirugía** ”

---

(Especialista en Neurocirugía-Esteban Sánchez Jiménez)  
**Tutor/Profesor Guía**

---

(Especialista en Neurocirugía- Gerardo Xavier Lang Serrano)  
**Lector 1**

---

(Grado académico y nombre completo)  
**Lector 2**

---

**Director (a) Coordinador (a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Neurocirugía**

---

Donellia Carboni Esquivel  
**Sustentante**

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 4 de octubre de 2023

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

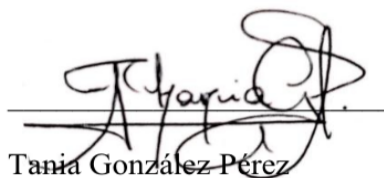
Estimados Señores:

Hago constar que leí y corregí, en calidad de filóloga, el Trabajo Final de Graduación denominado: “EL PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA EN LA TOMA DE DECISIONES EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES”, el cual fue elaborado por **DONELLIA CARBONI ESQUIVEL**, para optar por el grado y título de Especialista en Neurocirugía.

Corregí el trabajo en aspectos concernientes con la estructura gramatical (morfología y sintaxis), construcción de párrafos y vicios del lenguaje, que se trasladaban al escrito; así como ortografía, puntuación y otros aspectos relacionados con el campo filológico.

He comprobado que las correcciones hechas por mi persona han sido incorporadas al documento en mención, por lo que, hago constar que cuenta con una correcta estructura para ser entendido por quien lo leyere, por cuanto reúne las condiciones de un documento con valor filológico para ser presentado ante las autoridades de la Universidad.

Suscribe cordialmente,



Tania González Pérez  
Filóloga Clásica- UCR  
Incorporada al COLYPRO  
Carné N° 023429

[thaniagonzalezperez@gmail.com](mailto:thaniagonzalezperez@gmail.com)

Índice general	
Agradecimientos .....	i
Hoja de aprobación del comité asesor.....	ii
CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA .....	iii
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
1.1 Introducción .....	1
1.2 Metástasis cerebrales.....	1
1.3 Fisiopatología de las metástasis cerebrales.....	2
1.4 Presentación clínica de las metástasis cerebrales.....	3
1.5 Epidemiología de metástasis cerebrales.....	4
1.5.1 Epidemiología de metástasis cerebrales de sitios primarios específicos	4
1.5.1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón .....	4
1.5.1.2 Epidemiología del melanoma .....	5
1.5.1.3 Epidemiología del cáncer de mama .....	5
1.5.1.4 Epidemiología del cáncer renal .....	6
1.6 Pronóstico de las metástasis cerebrales .....	6
1.6.1 Pronóstico de las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón .....	7
1.6.2 Pronóstico de las metástasis cerebrales de melanoma .....	7
1.6.3 Pronóstico de metástasis cerebrales de cáncer de mama.....	8
1.6.4 Pronóstico de metástasis cerebrales de cáncer renal.....	9
2 Limitaciones de la terapia sistémica en metástasis cerebrales.....	9
3 Inmunoterapia y terapia dirigida.....	11
3.1 Inmunoterapia.....	11
3.2 Terapia dirigida .....	12
4 Manejo actual de las metástasis cerebrales con opción de terapia sistémica	13
5 Resección quirúrgica de las metástasis cerebrales .....	15
6 Radiocirugía en metástasis cerebrales .....	17
7 Problema .....	18
8 Hipótesis.....	18
9 Objetivos .....	18

9.1	Objetivo general:.....	18
9.2	Objetivos específicos:.....	18
10	Metodología .....	19
10.1	Estrategia de búsqueda.....	19
10.2	Criterios de selección .....	20
10.3	Extracción de datos .....	21
10.4	Análisis estadístico .....	22
11	Resultados .....	24
12	Discusión.....	25
13	Conclusiones.....	27
14	Bibliografía .....	28

### **Índice de tablas**

Tabla 1.	Términos y conectores de la estrategia de búsqueda.....	17
Tabla 2.	Características de los estudios incluidos.....	19
Tabla 3.	Características de los pacientes incluidos en los estudios.....	20

### **Índice de figuras**

Figura 1.	Diagrama de flujo.....	18
Figura 2.	Diagrama de bosque.....	20
Figura 3.	Gráfico de riesgo de sesgos.....	21
Figura 4.	Gráfico de riesgo de sesgo.....	22

## **Resumen**

Las metástasis cerebrales son el tumor intracraneal maligno más frecuente. La incidencia de las metástasis cerebrales ha aumentado recientemente.

El desafío del tratamiento de las metástasis cerebrales es un problema complejo debido a la marcada heterogeneidad de esta población de pacientes.

El desarrollo de inmunoterapia y terapia dirigida han revolucionado el tratamiento del cáncer. La evidencia actual ha demostrado que los nuevos tratamientos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y así el campo de la inmunoterapia y terapia dirigida en metástasis cerebrales se expande rápidamente.

En la actualidad, posterior a la valoración multidisciplinaria, se consideran pacientes seleccionados con mutaciones específicas para recibir tratamiento sistémico (inmunoterapia o terapia dirigida) como tratamiento de primera línea. El tratamiento óptimo de las metástasis con opciones penetrantes del sistema nervioso central sigue siendo una de las preguntas más importantes en la neurooncología contemporánea, con ensayos clínicos en curso.

Las múltiples opciones y modalidades de tratamiento hacen del manejo de las metástasis un tema complejo en el que un paradigma de tratamiento único para todos ya no es apropiado.

Hay pocos estudios que han comparado lo que se ha considerado por años la piedra angular del control de las metástasis cerebrales (resección quirúrgica y/o radiocirugía) contra la terapia sistémica únicamente (inmunoterapia o terapia dirigida).

Esta revisión sistemática y metaanálisis se enfocó en investigar la superioridad del manejo local (cirugía y/o radiocirugía) + terapia sistémica comparado con terapia sistémica únicamente en cuanto a la supervivencia.

## **Abstract**

Brain metastases are the most common malignant intracranial tumor. The incidence of cerebral metastasis has increased recently.

The challenge of treating brain metastases is a complex problem due to the marked heterogeneity of this patient population.

The development of immunotherapy and targeted therapy have revolutionized the treatment of cancer. Current evidence has demonstrated that new treatments are capable of crossing the blood-brain barrier and thus the field of immunotherapy and targeted therapy in brain metastases is expanding rapidly.

Currently, after multidisciplinary assessment, selected patients with specific mutations are considered to receive systemic treatment (immunotherapy or targeted therapy) as first-line treatment.

The optimal treatment of metastasis with penetrating options of the central nervous system is one of the most important questions in contemporary neurooncology, with clinical trials in the course.

Multiple treatment options and modalities make the management of metastases a complex issue in which a one-size-fits-all treatment paradigm is no longer appropriate.

There are few studies that have compared what has been considered for years the cornerstone to control brain metastasis (surgery and/or radiosurgery) against systemic therapy (immunotherapy or targeted therapy).

This systemic review and metaanalysis is based on investigating the superiority of the local therapy (surgery and/or radiosurgery) + systemic therapy compared with systemic therapy alone in relation to the survival.

## 1.1 Introducción

### 1.2 Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales son el tumor intracraneal maligno más frecuente(1). La incidencia de las metástasis cerebrales ha aumentado recientemente (1,2), debido al aumento de la supervivencia y mejoras en los métodos diagnósticos (2). Se estima que su incidencia actual es del 10%-40% (1). Tradicionalmente las lesiones metastásicas se relacionan con mal pronóstico y una supervivencia menor de 6 meses en pacientes no tratados (2) . Casi el 50% de los pacientes con cáncer, presentarán metástasis cerebrales. Las mayores incidencias se reportan en melanoma (28.2%), cáncer de pulmón (26.8%), carcinoma renal (10.8%) y cáncer de mama (7.6%) (2–4) .

Las metástasis cerebrales requieren un manejo agresivo (1). No solo causan síntomas y déficit neurológico, sino que también repercuten en la supervivencia (1). Adicionalmente, tienen potencial de generar compromiso neurológico devastador en la calidad de vida de los pacientes con cáncer (5).

El pronóstico de una metástasis cerebral varía ampliamente según el diagnóstico del tumor primario y un paradigma de tratamiento único para todos ya no es apropiado. Las decisiones de gestión requieren una comprensión profunda de la supervivencia (2,6). Existen varios factores que afectan la supervivencia son: edad, Karnofsky, número de metástasis cerebrales y subtipo de cáncer (7).

El desafío del tratamiento de las metástasis cerebrales es un problema complejo debido a la marcada heterogeneidad de esta población de pacientes. Primero, las metástasis cerebrales pueden surgir de una amplia variedad de tumores primarios. Segundo, es posible que los pacientes ya hayan recibido varios tratamientos diferentes para su cáncer primario y presenten resistencia a múltiples líneas de terapia (8).

Esta heterogeneidad ha aumentado la dificultad para predecir el pronóstico (8). En 2008, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) desarrolló la clasificación GPA (Graded Prognostic Assessment). Esta clasificación se ha actualizado desde entonces para cada diagnóstico utilizando marcadores

moleculares, estados de mutación de los genes del cáncer y factores de pronóstico clínico recientemente identificados (8). Predecir el pronóstico es uno de los aspectos más importantes en el tratamiento de las metástasis cerebrales (1).

La complejidad del manejo de las metástasis cerebrales se ve agravada aún más por las muchas combinaciones posibles de tratamientos disponibles (cirugía, radiocirugía, radioterapia holocraneal, quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia) (8). Debido a la naturaleza de la enfermedad, es crucial la construcción de un tratamiento personalizado, que considere los aspectos individuales de cada paciente (1).

Dogmáticamente, los pacientes con metástasis cerebrales eran excluidos de ensayos clínicos (3) y su tasa de supervivencia era aproximadamente 6 meses (1). Actualmente la tasa de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales ha aumentado(1).

El tratamiento con inmunoterapia y terapia dirigida ya ha revolucionado el tratamiento del melanoma, cáncer renal, cáncer de pulmón y cáncer de mama. Estos tratamientos tienen el potencial de alterar el manejo estándar de las metástasis cerebrales de ahora en adelante (2). Debido al aumento en los avances en el tratamiento de los tumores primarios y el aumento de las tasas de supervivencia se debe tomar una posición más activa en el tratamiento de las lesiones metastásicas cerebrales (1).

### 1.3 Fisiopatología de las metástasis cerebrales

La fisiopatología de las metástasis es un proceso complejo de múltiples etapas. Las etapas son: transformación (consiste en cambio genético, proliferación incontrolada, angiogénesis e invasión), transporte (consiste en intravasación, circulación y arresto en la red capilar), ingreso a circulación arterial (arresto en circulación arterial), extravasación, inactividad y crecimiento en sistema nervioso central (9). La metástasis de las células cancerosas es un proceso altamente selectivo y no aleatorio que consta de una serie de eventos vinculados.

Varios cambios moleculares y genéticos definen el proceso de diseminación tumoral de múltiples pasos, que se ha descrito como la "cascada metastásica" (10).

En cada paso, la célula tumoral corre peligro de sufrir apoptosis, por lo que solo un pequeño número de células tumorales completa el proceso o la “cascada metastásica” (9,10) . Se estima que solo un 0.01% de las células tumorales que alcanzan el torrente sanguíneo se convierten en metástasis (9) . Muchos factores participan en el desarrollo y mantenimiento de las metástasis cerebrales (10) . La supervivencia de las metástasis depende de interacción entre las células tumorales y el microambiente cerebral (10). Desde el órgano primario, las células cancerígenas deben transformarse, crecer y ser transportadas al sistema nervioso central donde permanecen silentes previo a la fase de crecimiento(9) .

En el proceso de la “cascada metastásica”, una vez que el cáncer prolifera incontrolablemente y hay angiogénesis, tiene la capacidad de invadir estroma de tejido normal y penetrar los vasos sanguíneos. Una vez en el sistema sanguíneo las células tumorales pueden alcanzar las cavidades cardíacas derechas. A través de un foramen oval permeable o de la red capilar pulmonar, las células tumorales son capaces de alcanzar finalmente la circulación arterial. Así llegan a la circulación cerebral. Una vez finalizando su trayecto por la red capilar, abandonan dicha red para posteriormente convertirse en metástasis. Frecuentemente se localizan en la unión cortico subcortical (9,10).

A pesar la preponderancia que suponen las lesiones metastásicas en la morbimortalidad de los pacientes con cáncer, aún hay mucho por entender del proceso metastásico (10).

La mejor comprensión del proceso fisiopatológico de las metástasis cerebrales puede llevar al desarrollo de terapias dirigidas y mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica (10).

#### 1.4 Presentación clínica de las metástasis cerebrales

La presentación clínica de las lesiones metastásicas depende en gran medida de su ubicación, tamaño y cantidad de edema perilesional (11). Puede variar según el tumor primario (12). Un 60-75% de los pacientes se presentan con síntomas neurológicos (12). Entre un 25-57% de los pacientes se presentan con cefalea, 10-20% con crisis convulsivas, 20-75% con déficit neurológico focal, 15-20% alteración de la marcha, 5-20% alteración del lenguaje, 5-8 % déficit visual y

un 5% con náuseas, vómitos y somnolencia (12). Actualmente, se diagnostican con mayor frecuencia lesiones metastásicas intracraneales asintomáticas (12). Las lesiones del tallo cerebral se presentan en menos del 10% de los casos (12). La fisiopatología de la sintomatología está relacionada a compresión y edema del tejido cerebral normal (11).

### 1.5 Epidemiología de metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales son frecuentes entre los pacientes con tumores sólidos avanzados (12). Aunque la incidencia ha variado, se estima que en Estados Unidos se diagnostican de 70 000 a 400 000 casos nuevos al año (12). Un 10-40% de los pacientes con tumores sólidos desarrollarán metástasis cerebrales a lo largo de su enfermedad (1,12).

#### 1.5.1 Epidemiología de metástasis cerebrales de sitios primarios específicos

La incidencia exacta de las metástasis es difícil de determinar. Conocer la epidemiología asociada con las metástasis cerebrales para cada tumor en específico es importante para determinar el impacto de la enfermedad y establecer patrones de manejo (12). Entender mejor la incidencia, la presentación, el perfil genético y el pronóstico de las metástasis cerebrales tiene el potencial de impulsar avances en el manejo y de sus complicaciones (13).

##### 1.5.1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón continua siendo la principal causa de muerte relacionada a cáncer en hombres y mujeres a nivel mundial (14,15). En Estados Unidos, la incidencia, mortalidad y supervivencia han mejorado con respecto a años anteriores (16). En la última década han ocurrido cambios notables con respecto a su epidemiología y prevención. Los cambios se deben a la variación en los patrones de fumado, a avances en el conocimiento del cáncer, el papel del sistema inmune y las opciones actuales de tratamiento (16).

La tasa y tendencia varía sustancialmente según sexo, edad, raza, estado socioeconómico y geografía (17). En el mundo, las tasas son mayores en países

donde el consumo de tabaco inició tempranamente, como son Estados Unidos y Europa. Menores donde el consumo inició tarde (17). Según GLOBOCAN (Global Cancer Statistics, 2020), la incidencia de cáncer de pulmón fue de 11.4% y la mortalidad de 18% a nivel mundial (18). La edad media de diagnóstico es 70 años. Es más frecuente en hombres y personas con baja condición socioeconómica (17). Un 20% de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico (19).

#### 1.5.1.2 Epidemiología del melanoma

La incidencia de melanoma ha aumentado continuamente en los últimos 40 años (20). Según GLOBOCAN 2020, la incidencia de melanoma es de 1.7% (21). Es el quinto cáncer más frecuente en Estados Unidos (21). La incidencia de melanoma tiene un pico a los 65 años (20). Es más frecuente en hombres caucásicos (21). Se estima que, en el 2020, 57.000 personas murieron a causa de melanoma en el mundo (21). El principal factor de riesgo es la exposición a rayos UV (21). Un 40-50% de pacientes con melanoma avanzado se diagnostican con metástasis cerebrales(22).

#### 1.5.1.3 Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado en mujeres a nivel mundial (23). Según GLOBOCAN 2020, la incidencia de cáncer de mama es de 11.7% a nivel mundial (18). Además de ser el más frecuente, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial (23), con una mortalidad en 2020 de 6.9% (18).

Existen muchos factores de riesgo y se pueden dividir en factores modificables, como son: inactividad física, sobrepeso u obesidad después de la menopausia, remplazo hormonal, historial reproductivo e ingesta de alcohol; y no modificables, como son: edad, mutaciones genéticas, antecedentes heredofamiliares y tratamientos previos con radioterapia (23). La incidencia y mortalidad ha aumentado en las últimas 3 décadas, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos debido a la occidentalización de los estilos de vida (23). La

incidencia de metástasis cerebrales en cáncer de mama es de 5.1% (24). La incidencia depende del subtipo. El cáncer HER2-positivo y triple negativo son los subtipos con mayor riesgo de metástasis a cerebro (24).

#### 1.5.1.4 Epidemiología del cáncer renal

La incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer renal varían significativamente según geografía, edad y sexo (25). En el 2020, se diagnosticaron 431 288 casos nuevos a nivel mundial y la mortalidad fue de 179 368 casos (18). El carcinoma de células renales es el cáncer renal que más produce metástasis a cerebro en un 4-11%. Existe un intervalo entre la nefrectomía y el diagnóstico de metástasis cerebral de hasta 1-5 años (25). Los principales factores de riesgo son tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad renal crónica (25).

#### 1.6 Pronóstico de las metástasis cerebrales

El pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales varía según el diagnóstico (7). Hasta hace poco tiempo, la supervivencia media de pacientes con metástasis cerebrales era sombría. La mayoría de los pacientes sobrevivía 6 meses posterior al diagnóstico (7,26). Múltiples sistemas de puntuación se han utilizado en pacientes con metástasis cerebrales, por ejemplo: análisis de partición recursiva (RPA), índice de puntuación para radiocirugía (SIR), puntuación básica para metástasis cerebrales (BSBM), puntuación de Rotterdam, Graded Prognostic Assessment (GPA) y diagnostic specific – Graded prognostic assessment (ds GPA) (26).

Con la aparición de modalidades de imagen más sensibles y las múltiples opciones de tratamiento, el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales ha mejorado significativamente en los últimos años (26). Los pacientes con metástasis cerebrales son un grupo heterogéneo con variedad de respuesta al tratamiento y supervivencia (26). El manejo del cáncer metastásico cambia rápidamente y con todas las opciones terapéuticas disponibles es importante

conocer el pronóstico individualizado, con el fin de tomar la mejor decisión de tratamiento (26).

#### 1.6.1 Pronóstico de las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (27), sin embargo, la supervivencia global ha aumentado gracias a la introducción de nuevos tratamientos y nuevas técnicas de imagen. Existen múltiples guías basadas en ensayos clínicos randomizados para el manejo de metástasis cerebrales que hacen énfasis en la importancia de conocer el pronóstico del paciente para individualizar de forma óptima el tratamiento (27). La supervivencia de pacientes con adenocarcinoma de células no pequeñas con metástasis cerebrales es de 17 meses. Para el cáncer de pulmón de células pequeñas con metástasis cerebrales, la supervivencia es de 10 meses y únicamente 8 meses para el cáncer de pulmón de células no pequeñas no adenocarcinoma con metástasis cerebrales (27). El pronóstico de cáncer de pulmón también varía según el puntaje de la clasificación de Graded Prognostic Assessment (GPA) para cada paciente. En el caso del cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo adenocarcinoma, el pronóstico depende de la presencia de la mutación genética en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y/o en la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). Además de la edad, el puntaje de escala de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraneales y el número de metástasis intracraneales. Para todos los demás subtipos de cáncer de pulmón con metástasis cerebrales, el pronóstico depende únicamente de la edad, la escala de Karnofsky, la presencia de metástasis extracraneales y el número de metástasis intracraneales (8).

#### 1.6.2 Pronóstico de las metástasis cerebrales de melanoma

La supervivencia del melanoma, en general, a 5 años y a los 10 años es de 69.3% y 57% respectivamente (28). El melanoma con metástasis cerebrales tiene una supervivencia a 5 años de 23% (28).

La inmunoterapia ha revolucionado el manejo de los pacientes con melanoma y metástasis cerebrales (12). Según estudios recientes la supervivencia global ha aumentado de 5.2 meses a 12.4 meses en pacientes con metástasis cerebrales por melanoma al aplicar tratamiento con inmunoterapia (12).

### 1.6.3 Pronóstico de metástasis cerebrales de cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad histológica y genéticamente heterogénea, categorizada por: la expresión del receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Según el estado de ER, PR y HER2 se distinguen clínicamente 4 categorías. Cada subtipo exhibe una historia natural, un potencial metastásico, un resultado y un pronóstico particular (29).

El pronóstico de cáncer de mama en general depende inicialmente del subtipo. Pacientes con receptor del factor de crecimiento epitelial humano (HER) 2+ o triple negativo tienen mayor riesgo de metástasis cerebrales (30). Pacientes HER2+ con la presencia de metástasis cerebrales tienen una supervivencia de 26 meses en comparación con pacientes sin metástasis cerebrales cuya supervivencia alcanza los 44 meses (30). La supervivencia media desde el diagnóstico de metástasis cerebral de cáncer de mama es de 8.3 meses. Los pacientes HER2+ tienen mayor supervivencia en comparación con HER2- (17 meses vs 5.2 meses), y los pacientes con enfermedad triple negativo tienen una supervivencia media de 4 meses (7). La incidencia de metástasis cerebral se asocia con un mal pronóstico y sigue siendo una condición potencialmente mortal durante el curso de la enfermedad. Los desafíos clínicos en el tratamiento de las metástasis cerebrales del cáncer de mama han llevado a un mejor pronóstico que nunca (24). La mejora en las estrategias de tratamiento sistémico y terapia local, incluidas la cirugía y la radioterapia, se están volviendo menos invasivas y permiten conservar la función cognitiva y la calidad de vida. Estos son beneficios clínicos claves (24).

#### 1.6.4 Pronóstico de metástasis cerebrales de cáncer renal

La incidencia de metástasis cerebral es del 10 % en el contexto de cáncer de riñón (4). Los factores de riesgo se dividen en: modificables (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, enfermedad renal crónica, sedentarismo, diabetes) y no modificables (edad, sexo masculino, enfermedad de von Hippel-Lindau, carcinoma de células renales leiomatoso hereditario, carcinoma renal hereditario papilar) (25). Desafortunadamente, el carcinoma de células renales en estadio IV tiene un mal pronóstico con una supervivencia a 5 años del 8,2% a pesar de los avances recientes en las terapias sistémicas (31). Si bien, las terapias moleculares dirigidas y la inmunoterapia han tenido éxito en el tratamiento del carcinoma de células renales sin metástasis cerebral, los pacientes con carcinoma de células renales con metástasis cerebral siguen teniendo peores resultados. Esto puede deberse a la limitación de los agentes que cruzan la barrera hematoencefálica y la barrera hematotumoral (31).

La supervivencia global media de pacientes con metástasis de cáncer renal se encuentra entre 4 y 35 meses (8).

## 2 Limitaciones de la terapia sistémica en metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales de tumores sólidos han tomado mayor relevancia ya que su incidencia ha aumentado considerablemente (32). Existen dos factores responsables de la eficacia limitada del tratamiento sistémico: primero, el perfil molecular y la diferente respuesta de las células metastásicas en el cerebro comparado con el tumor primario, fenómeno conocido como divergencia molecular; y segundo, múltiples barreras del sistema nervioso central que limitan el acceso de drogas citotóxicas, anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin kinasa al lecho tumoral (32).

El cerebro es extremadamente sensible a muchas sustancias circulantes y la función neuronal requiere de un óptimo microambiente. Este se encuentra protegido

por 3 sistemas de barrera: la barrera hematoencefalica, la barrera entre el líquido cefalorraquídeo y sangre, y las meninges cerebrales (33).

La barrera hematoencefálica es una barrera semipermeable, altamente selectiva, constituida por células endoteliales conectadas por uniones estrechas. Permite proteger el cerebro de patógenos y sustancias tóxicas, mantiene la homeostasis iónica y suministra nutrientes (33). Está constituida por células endoteliales conectadas por uniones estrechas, rodeadas de astrocitos, pericitos y microglia. Estas estructuras interactúan y dan soporte a las células endoteliales (33). Las células endoteliales, localizadas en la pared interna del vaso sanguíneo, limitan la difusión paracelular de sustancias y crean resistencia eléctrica a la difusión de moléculas polares (33). Además tienen sistemas de transporte polarizados que permiten el transporte selectivo de moléculas a través de la barrera (33). Esta barrera permite el paso de agua, algunos gases y de moléculas liposolubles, así como el transporte selectivo de moléculas como glucosa y aminoácidos (33). La barrera hematoencefálica puede impedir la entrada de sustancias lipófilicas, moléculas de alto peso molecular y neurotoxinas por medio de un mecanismo de transporte activo mediado por glicoproteína P (32).

La barrera cerebrotumoral consiste en una disrupción de la barrera hematoencefalica. Está caracterizada por una reducción en la expresión de las uniones estrechas (inducido por la secreción del factor de crecimiento vascular endotelial por parte de las células tumorales) pericitos heterogéneos, aumento en el número de astrocitos reactivos con reducción de los pies terminales y destrucción de la membrana basal (32).

La barrera líquido cefalorraquídeo sangre se refiere a uniones estrechas entre las células ependimarias del plexo coroideo, que controlan el paso de moléculas entre los capilares subyacentes y el líquido cefalorraquídeo (33).

La presencia de estas barreras limita la penetración de drogas antineoplásicas hacia el cerebro. Como resultado, las lesiones tumorales cerebrales tienen poca o nula respuesta a tratamiento sistémico (32,33).

Se han estudiado múltiples técnicas para sobrepasar dichas barreras sin embargo solo han sido probadas en modelos pre clínicos (33). Algunas de las

técnicas para sobrepasar las barreras son: la administración de drogas por vía intratecal, intranasal o intratumoral, la modificación química de las drogas, la modificación química de la barrera hematoencefálica, modificar las bombas de flujo y/o uniones estrechas de la barrera hematoencefálica, la disrupción física de la barrera hematoencefálica, el uso de células madre capaces de atravesar la barrera hematoencefálica cargadas con factores antiangiogénicos (33).

### **3 Inmunoterapia y terapia dirigida**

#### **3.1 Inmunoterapia**

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer (34). Varios tipos de inmunoterapia, incluyendo transferencia celular adoptiva, los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs), los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los moduladores del sistema inmune han demostrado respuesta clínica en el tratamiento del cáncer (34).

La terapia de transferencia celular adoptiva es un tratamiento que aumenta la habilidad natural de las células T en la destrucción del cáncer, utiliza células del sistema inmune autólogas, particularmente células T, genéticamente diseñadas ex vivo y administradas al paciente con el fin de eliminar células cancerígenas (34). Los anticuerpos monoclonales son proteínas creadas en el laboratorio diseñadas para unirse a objetivos específicos de las células cancerígenas. Algunos anticuerpos monoclonales marcan las células tumorales para ser mejor reconocidas y destruidas por el sistema inmune. Los inhibidores de puntos de control (ICIs) están diseñados para revitalizar respuestas inmunes antitumorales mediante la interrupción de señales inmunes; señales que utilizan las células tumorales para evadir al sistema inmune (34). Los inhibidores de los puntos de control inmunológico aumentan la respuesta inmune a la malignidad al bloquear el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y las vías de muerte programada 1 (PD-1) (6). Entre los múltiples puntos de control o bloqueo, los más utilizados son el bloqueo del linfocito T citotóxico asociado a proteína 4 (CTLA-4) y la interacción entre proteínas de control PD-1 (muerte programada 1) y PD-L1 (ligando muerte programada 1) (35). CTLA-4 y PD-1 son proteínas que se encuentra

en las células T, cuando la proteína CTLA-4 se une a otra proteína llamada B7, o cuando la proteína PD-1 se une a PD-L1, se impide que las células T destruyan otras células, como las células cancerosas. Los inhibidores de puntos de control inmunitario se usan para impedir la acción de CTLA-4 o de PD-1 o PD-L1. Cuando se bloquean estas proteínas, aumenta la capacidad de las células T de destruir células cancerosas (35).

El primer inhibidor de punto de control aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) fue el ipilimumab en 2011. Fue aprobado para el tratamiento del melanoma (34). Previo al tratamiento con inmunoterapia, la supervivencia promedio de los pacientes con melanoma metastásico era de 5 meses (22). En la actualidad, la supervivencia promedio asciende a los 5 años (36). Desde entonces se han aprobado múltiples inhibidores de punto de control inmunitario. En la actualidad hay 9 aprobados por la FDA (37). En Costa Rica desde el 2020 inicialmente para el melanoma se utiliza la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer. En la actualidad se encuentran disponibles todos los esquemas de primera línea para los principales cánceres metastásicos a cerebro.

### 3.2 Terapia dirigida

El descubrimiento de mutaciones conductoras y agentes dirigidos contra estas mutaciones han revolucionado el tratamiento de pacientes con malignidades avanzadas (38). Hasta hace poco, la piedra angular del tratamiento de las metástasis cerebrales consistía en: radiocirugía, resección tumoral, radioterapia holocraneal o una combinación de las diferentes modalidades (38). La quimioterapia no ha sido efectiva debido a la presencia de la barrera hematoencefálica y las bombas de flujo en sus capilares (38). En la última década se han desarrollado agentes capaces de cruzar la barrera hematoencefálica. Estos hallazgos hacen posible un tratamiento multimodal. Tratamiento que puede llevar a un mejor control de la enfermedad y prolongar la supervivencia (39). En la actualidad se han identificado mutaciones blanco específicamente en cáncer de pulmón EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) mutado o ALK (quinasa del linfoma anaplásico) reorganizado, cáncer de mama HER2 positivo, melanoma BRAF (mutación somática en el oncogén BRAF) mutado y carcinoma de células renales

(39). Dentro de la terapia dirigida se han desarrollado inhibidores de tirosin kinasa (moléculas pequeñas) y anticuerpos monoclonales (39).

La terapia dirigida ha demostrado impacto significativo en el control de la enfermedad, supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado (38).

#### **4 Manejo actual de las metástasis cerebrales con opción de terapia sistémica**

La terapia local, radioterapia y/o resección quirúrgica, han sido por años el pilar del control de las metástasis cerebrales (6). Con los avances recientes en la identificación de mutaciones moleculares y el desarrollo de terapias inmunológicas y dirigidas, puede ser apropiado que pacientes selectos con metástasis cerebrales incorporen como primera línea de tratamiento agentes sistémicos penetrantes en el SNC en función de su cáncer primario, sus características genéticas y moleculares y la carga de enfermedad del sistema nervioso central (SNC) (6). La identificación de mutaciones, como: EGFR, ROS1 (receptor de tirosin kinasa), ALK, BRAF, son el objetivo del desarrollo de fármacos modernos (6). Muchos de estos agentes son inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de molécula pequeña y, en dosis adecuadas, demuestran actividad clínica contra las metástasis cerebrales (6).

La terapia dirigida y la inmunoterapia han revolucionado el manejo multimodal de las metástasis cerebrales y con ello, han aumentado tanto el control local como el control del tumor primario y con esto han aumentado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con metástasis cerebrales (2). Como resultado del uso generalizado de inhibidores de puntos de control en tumores que con frecuencia producen metástasis en el cerebro, se han realizado numerosos estudios retrospectivos y series de casos que investigan a pacientes que recibieron inhibidores de puntos de control inmunitarios con metástasis cerebrales (2). Si bien, la evidencia de la eficacia de los inhibidores de los puntos de control inmunológico aún está en sus primeras etapas, múltiples estudios retrospectivos han demostrado su eficacia en las metástasis cerebrales (2,6).

En los últimos cinco años aproximadamente, la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunológico ha abierto un nuevo conjunto de posibles opciones terapéuticas para estos pacientes (2).

En la actualidad y posterior a la publicación de las guías de manejo de metástasis cerebrales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), de la Sociedad de Neuro oncología (SNO) y la Sociedad Americana de oncología radioterápica (ASTRO), la terapia sistémica como primera línea de tratamiento es válida en los pacientes con mutaciones específicas (40). Actualmente, en el manejo multidisciplinario de las metástasis cerebrales, en los pacientes con: metástasis pequeñas (<2 cm), asintomáticas y con posibilidad de terapia sistémica penetrante a sistema nervioso central altamente efectiva, se puede considerar tratamiento sistémico de primera línea y retrasar el manejo local de la metástasis (6,40). Las lesiones sintomáticas, de mas de 2 cm y sin tratamiento penetrante al sistema nervioso central altamente efectivo no son candidatas a tratamiento sistémico de primera línea, estas lesiones requerirán intervención neuroquirúrgica ya sea resección tumoral y/o radiocirugía (6). En los pacientes con lesiones que tienen opción de tratamiento sistémico de primera línea se requiere considerar factores como tamaño de la metástasis, localización, número de metástasis, probabilidad de respuesta al tratamiento sistémico, acceso a vigilancia neurooncológica y la posibilidad de terapia de rescate, previo a diferir el tratamiento local (41). Generalmente, los pacientes que presentan síntomas de una mayor carga de enfermedad intracraneal requerirán primero resección tumoral o radioterapia (6).

El tratamiento óptimo de las metástasis con opciones penetrantes del SNC sigue siendo una de las cuestiones más importantes en la neurooncología contemporánea, y hay ensayos clínicos en curso (6).

Finalmente, muchos de los pacientes con metástasis cerebrales requerirán de terapia sistémica y manejo local (resección tumoral y/o radioterapia) en el curso de su enfermedad (6).

## **5 Resección quirúrgica de las metástasis cerebrales**

Las metástasis cerebrales representan una de las complicaciones neurológicas más frecuentes del cáncer y continúan siendo la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Sin embargo, las opciones de manejo multimodal y control local han avanzado en los últimos años (42). Los avances en la técnica y la tecnología han permitido la resección de tumores que alguna vez se consideraron irresecables por su profundidad o proximidad a áreas elocuentes (42). La aparición de metástasis cerebrales es considerado un signo de mal pronóstico (43).

El tratamiento de las lesiones metastásicas es importante para la calidad de vida del paciente, el control local del tumor, para prevenir la muerte por causas neurológicas y aumentar la supervivencia (43). Una selección adecuada del paciente, un manejo multidisciplinario y la valoración adecuada de factores pronósticos sumados a técnicas quirúrgicas apropiadas son determinantes para resultados favorables posterior a cirugía (43). La repercusión de la neurocirugía en el manejo de las metástasis cerebrales inicialmente fue demostrada en un estudio randomizado de Patchell et al (44) y confirmado por otros dos estudios randomizados controlados en la década de 1990 (42). Estos estudios demostraron aumento de la supervivencia posterior a la resección tumoral (43,44).

La resección de la lesión metastásica ha sido la piedra angular en el tratamiento de las metástasis cerebrales únicas y sintomáticas (43). El tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales ha evolucionado significativamente gracias a la tecnología y técnicas especiales en neurocirugía, como son: el microscopio, los retractores tubulares, el mapeo pre e intra operatorio, la resonancia magnética funcional y la fluorescencia (42,43).

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la resección máxima sin agregar déficit neurológico. Para cumplir con este objetivo se pueden utilizar múltiples modalidades de cirugía y tecnología pre y transoperatoria. Para tumores en áreas elocuentes es posible utilizar estimulación magnética transcraneal con el fin de mapear la corteza motora y maximizar la resección, en estos casos también es posible evaluar la relación del tumor con los tractos funcionales utilizando

neuronavegador y tractografía (45). Para monitoreo simultáneo se puede utilizar estimulación subcortical en cirugía con el paciente despierto o bajo anestesia general (1). Otras técnicas de mapeo cortical como la estimulación cortical directa se recomiendan para evitar déficit postoperatorios motores o de lenguaje (45).

Debido a la naturaleza de la enfermedad, las metástasis cerebrales pueden ser causadas por múltiples carcinomas y pueden presentar diferentes situaciones clínicas. A pesar que el tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales es limitado, ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con lesiones únicas u oligometástasis (1).

Existen escenarios en los que la resección tumoral es la única solución para el paciente con síntomas neurológicos potencialmente mortales (43). La cirugía está indicada o debe ser considerada en pacientes con un número limitado de lesiones, lesiones de más de 3 cm y/o, lesiones accesibles, lesiones con edema perilesional significativo, en lesiones de fosa posterior con efecto de masa e hidrocefalia asociada (43). La resección tumoral también está indicada en tumor primario desconocido o ante la sospecha de otro diagnóstico. Otra indicación de cirugía es en caso de tratarse de un tumor primario radioresistente. La resección tumoral no se encuentra justificada en casos de enfermedad sistémica progresiva y/o déficit neurológico significativo (1).

La resección tumoral tiene la capacidad de aliviar rápidamente los síntomas de hipertensión intracraneana, reducir el déficit neurológico focal y las crisis convulsivas. Además permite el descenso rápido de esteroides (43).

Hasta que la terapia sistémica demuestre superioridad contundente en comparación con resección quirúrgica, los avances en técnicas quirúrgicas son necesarios para optimizar los resultados de los pacientes con metástasis cerebrales (43). La resección tumoral exitosa tiene la capacidad de prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer y proveerles la oportunidad de beneficiarse de tratamientos novedosos (1).

## **6 Radiocirugía en metástasis cerebrales**

Las metástasis cerebrales representan una condición seria en medicina, ya que son una de las principales causas de muerte en los pacientes con cáncer (46). Esta condición representa un reto en la comunidad médica desde múltiples puntos de vista, tanto técnicos como éticos y no menos importante con respecto a la calidad de vida de los pacientes (46). A mediados de la década de 1990, la persistente falta de eficacia quimioterapéutica dio lugar a varias opciones de tratamiento nuevas. Los avances tecnológicos permitieron a los neurooncólogos en los campos de la oncología radioterápica y la neurocirugía redefinir las funciones de la cirugía y la radioterapia en la atención de los pacientes con metástasis cerebrales (46).

El manejo de las metástasis cerebrales ha cambiado dramáticamente en las últimas décadas, principalmente la dominancia de la radioterapia holocraneal como adyuvancia que ha sido desplazada por la radiocirugía debido a que presenta menos radiotoxicidad y menos deterioro cognitivo (45).

El objetivo de la radiocirugía es prolongar el tiempo libre de síntomas neurológicos y así mejorar la calidad de vida de los pacientes (46). La radiocirugía está limitada por el volumen de la lesión, el número de lesiones y la ubicación de las lesiones. La radiocirugía interfiere con el crecimiento cuando se administra sola o posterior a métodos más invasivos (46). La radiocirugía debe ser considerada en pacientes con metástasis cerebrales de menos de 3-3.5 cm, en lesiones no resecables debido a su localización (ganglios basales, tallo cerebral, áreas corticales elocuentes) o pacientes con comorbilidades (adultos mayores, enfermedad, coagulopatías, etc) (43). Se recomienda radiocirugía en pacientes con hasta 4 lesiones y escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Con menor nivel de evidencia se recomienda el uso de radiocirugía en pacientes con 5-10 lesiones metastásicas y ECOG 0-2. En pacientes con lesiones asintomáticas con metástasis cerebrales que tienen opción de tratamiento sistémico de primera línea se requiere considerar factores como tamaño de la metástasis, localización, número de metástasis, probabilidad de respuesta al tratamiento sistémico, acceso a vigilancia neurooncológica y la posibilidad de

terapia de rescate, previo a diferir el tratamiento local (41). Inicialmente la radiocirugía se generalizó como una modalidad para el control local de un número limitado de lesiones metastásicas cerebrales, pero más recientemente de lesiones múltiples (46). Debido a la aparición de agentes que penetran la barrera hematoencefálica, principalmente en tumores malignos con mutaciones conductoras, situación que ha presentado auge en los últimos 5 años, en la actualidad el abordaje combinado es el manejo de elección.

## **7 Problema**

¿Cuál es la repercusión del tratamiento neuroquirúrgico (resección quirúrgica y/o radiocirugía) en la sobrevida de los pacientes con metástasis cerebrales de cáncer de mama, pulmón, riñón y melanoma candidatos a tratamiento sistémico (inmunoterapia o terapia dirigida) de primera línea únicamente?

## **8 Hipótesis**

El manejo local (resección quirúrgica y/o radiocirugía) de la lesión metastásica cerebral aumenta la sobrevida de los pacientes candidatos a tratamiento sistémico (inmunoterapia y terapia dirigida) de primera línea únicamente.

## **9 Objetivos**

### **9.1 Objetivo general:**

- Demostrar la diferencia en la sobrevida de los pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente (resección tumoral y/o radiocirugía) y terapia sistémica (inmunoterapia o terapia dirigida) contra terapia sistémica únicamente.

### **9.2 Objetivos específicos:**

- Definir la sobrevida de los pacientes con metástasis de melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de riñón y cáncer de mama tratados con inmunoterapia y/o terapia dirigida de primera línea.
- Definir la sobrevida de los pacientes con metástasis de melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de riñón y cáncer de mama tratados con inmunoterapia y/o terapia dirigida y tratamiento local (radiocirugía o resección tumoral).

## 10 Metodología

### 10.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en búsqueda de estudios que compararan el manejo de las metástasis cerebrales de: cáncer de pulmón, mama, riñón y melanoma, tratadas con cirugía y/o radiocirugía (manejo local) y terapia sistémica (inmunoterapia o terapia dirigida) vs terapia sistémica sin manejo local.

Se utilizaron bases de datos científicos: Pub med y Science direct, utilizando los siguientes términos y conectores (((((brain metastasis) OR (brain metastases)) AND (immunotherapy)) AND (targeted therapy)) AND (surgery)) AND (survival), (((((brain metastasis) OR (brain metastases)) AND (immunotherapy)) AND (targeted therapy)) AND (radiosurgery)) AND (survival), (brain) AND (metastasis OR metastases) AND (immunotherapy) AND (targeted therapy) AND (radiosurgery) AND (survival), (brain) AND (metastasis OR metastases) AND (immunotherapy) AND (targeted therapy) AND (surgery) AND (survival).

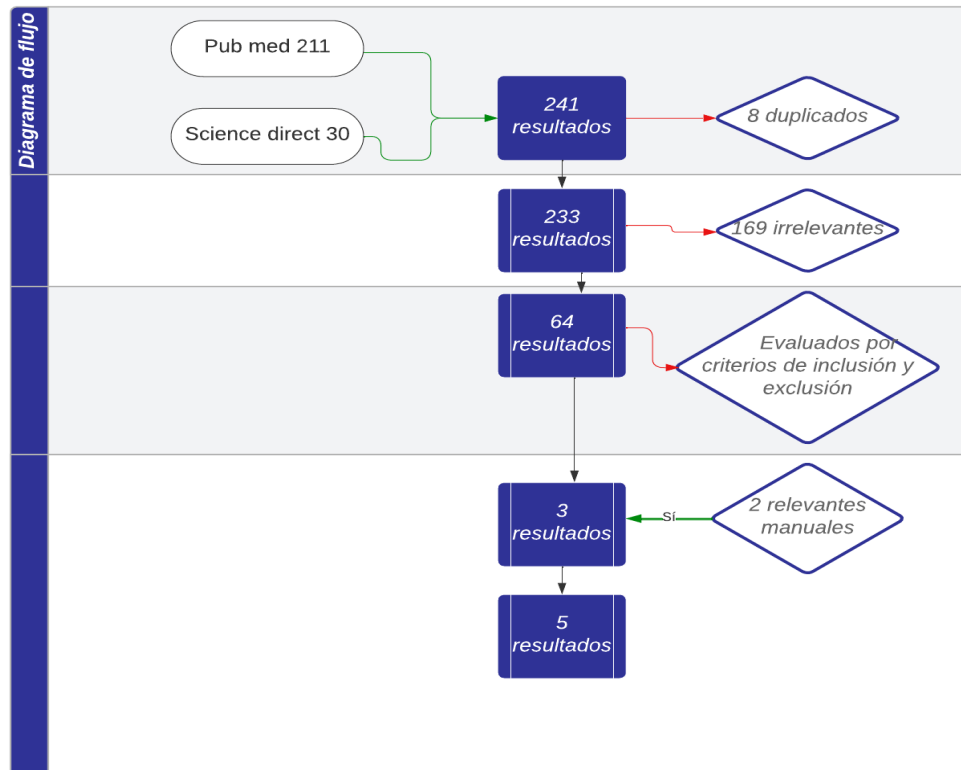
#### Tabla1

#### Términos y conectores de estrategia de búsqueda

<b>Pub med</b>	<p>(((brain metastasis) OR (brain metastases)) AND (immunotherapy)) AND (targeted therapy) AND (surgery) AND (survival)</p> <p>(((brain metastasis) OR (brain metastases)) AND (immunotherapy)) AND (targeted therapy) AND (radiosurgery) AND (survival)</p>
<b>Science direct</b>	<p>(brain) AND (metastasis OR metastases) AND (immunotherapy) AND (targeted therapy) AND (radiosurgery) AND (survival)</p> <p>(brain) AND (metastasis OR metastases) AND (immunotherapy) AND (targeted therapy) AND (surgery) AND (survival)</p>

Fuente: Elaboración propia

**Figura 1**  
Diagrama de flujo



Fuente: Elaboración propia

## 10.2 Criterios de selección

Se definieron como criterios de inclusión: estudios de cohorte retrospectivos o prospectivos que comparan tratamiento sistémico únicamente vs tratamiento local (cirugía o radiocirugía) y tratamiento sistémico, con una muestra de más de 100 pacientes, estudios publicados entre 2013 y 2023, en inglés o español. Se excluyeron revisiones, estudios publicados previo al 2013, estudios que no compararan tratamiento sistémico únicamente vs tratamiento local (cirugía o radiocirugía) y tratamiento sistémico, estudios con muestras de menos de 100 pacientes, estudios publicados en otro idioma aparte de inglés o español. Ver diagrama de flujo.

### 10.3 Extracción de datos

Se extrajo la siguiente información de cada estudio incluido: título, autor, tipo de estudio, año de publicación, periodo, muestra, intervención, control, sobrevida mediana, cociente de riesgo (HR), el valor de p. (Ver tabla 2).

Se extrajeron las características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, incluidos: número de pacientes, sexo, edad media, ECOG, Karnofsky, número de metástasis intracraneales, presencia de metástasis extracraneales. Ver tabla 3.

**Tabla 2**  
Características de los estudios incluidos.

ESTUDIO	AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	AÑO	PERIODO	MUESTRA	INTERVENCION	CONTROL	SOBREVIDA MEDIANA	HR	P
IMMUNOTHERAPY PLUS SURGERY/RADIOSURGERY IS ASSOCIATED WITH FAVORABLE SURVIVAL IN PATIENTS WITH MELANOMA BRAIN METASTASIS	Amaral et al	Retrospectivo, unicéntrico	2019	2014-2016	163	Cirugía/radiocirugía + Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación) o terapia dirigida (inhibidor BRAF y/o MEK)	Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación) o terapia dirigida (inhibidor BRAF y/o MEK)	17.4 meses (TS + TL) vs 6.6 meses (IT) y 6.2 meses (TD)	0.25 (0.11-0.56)	<0.001
UP FRONT SURGICAL RESECTION OF MELANOMA BRAIN METASTASES PROVIDES A BRIDGE TOWARD IMMUNOTHERAPY -MEDIATED SYSTEMIC CONTROL	Alvarez-Breckenridge et al	Retrospectivo, unicéntrico	2019	2010-2016	142	Cirugía + Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación)	Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación)	22.7 meses (IC95%: 12.6-39.2) vs 10.8 meses IT	0.58 (IC95%: 0.33-1.01)	
INTRACRANIAL TREATMENT IN MELANOMA PATIENTS WITH BRAIN METASTASES IS ASSOCIATED WITH IMPROVED SURVIVAL IN THE ERA OF IMMUNOTHERAPY AND ANTI-BRAF THERAPY	Dalmaso et al	Retrospectivo, unicéntrico	2021	2014-2017	106	Cirugía/radiocirugía + Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación) o terapia dirigida (inhibidor BRAF y/o MEK)	Inmunoterapia (inhibidor CTLA-4, inhibidor PD-1 o combinación) o terapia dirigida (inhibidor BRAF y/o MEK)	17.3 meses vs 3.6 meses	0.21 (IC95%: 0.10-0.43)	<0.01
SURVIVAL BENEFIT WITH RESECTION OF BRAIN METASTASES FROM RENAL CELL CARCINOMA IN THE SETTING OF MOLECULAR TARGETED THERAPY AND/OR IMMUNE THERAPY	Huntoon et al	Retrospectivo, unicéntrico	2021	2011-2018	108	Cirugía/radiocirugía+ inmunoterapia o terapia dirigida	Inmunoterapia o terapia dirigida	21.7 meses vs 2 meses		0,001
IMPACT OF RESECTION AND SYSTEMIC THERAPY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASIS OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	Du et al	Retrospectivo, unicéntrico	2016	1990-2015	116	Cirugía/radiocirugía+ terapia dirigida	Terapia dirigida	52.4 meses vs 3.2 mese	0.35 (0.18-0.71)	0.003

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 3**

Características de los pacientes incluidos en los estudios.

	<i>Amaral et al</i>	<i>Alvarez-Breckenridge et al</i>	<i>Dalmasso et al</i>	<i>Huntoon et al</i>	<i>Du et al</i>
# de pacientes	163	142	106	108	116
Sexo					
Mujeres	70	48	42	30	33
Hombres	93	94	64	78	83
Edad media			66	59	62.4
ECOG					
0	115	57	80	-	-
>1	28	66	21		
Karnofsky > 70	-	-	-	81	108
# Metástasis					
intracraneales	71 > 3	38 > 3	-	60 1	61 1
Metástasis extracraneales	92 < 3	104 < 3		48 >1	30 >1
Metástasis extracraneales	150/163	130/142	101/106	61/108	-

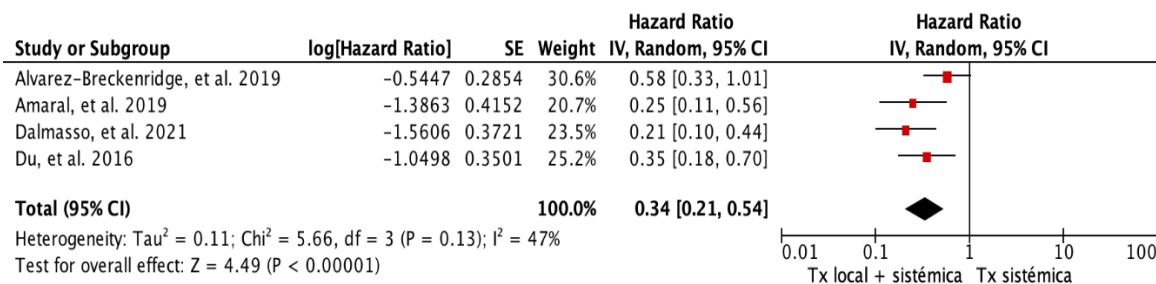
Fuente: Elaboración propia

## 10.4 Análisis estadístico

La eficacia del tratamiento se midió utilizando el índice de riesgo (HR) combinado con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Se determinó el índice de riesgo combinado mediante un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird), según el método de varianza inversa, como lo describen Parmar et al (47). La heterogeneidad se midió mediante las estadísticas Tau-cuadrado e I<sup>2</sup>. El análisis de los datos se realizó utilizando el software RevMan 5.3.

**Figura 2**

Diagrama de bosque.

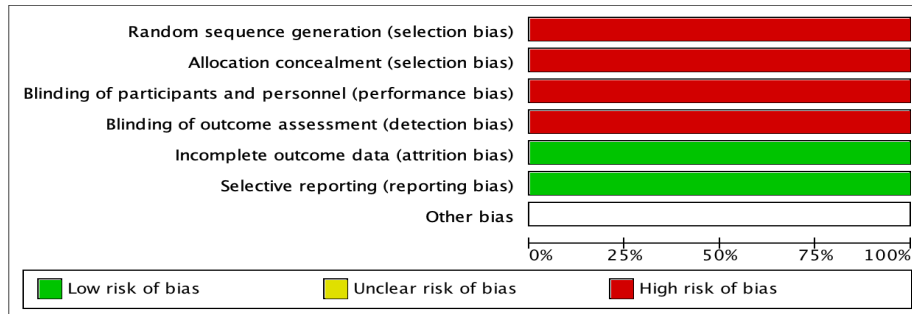


Fuente: Elaboración propia

Se realizó un gráfico de riesgo de sesgos utilizando el software RevMan 5.3.

**Figura 3**

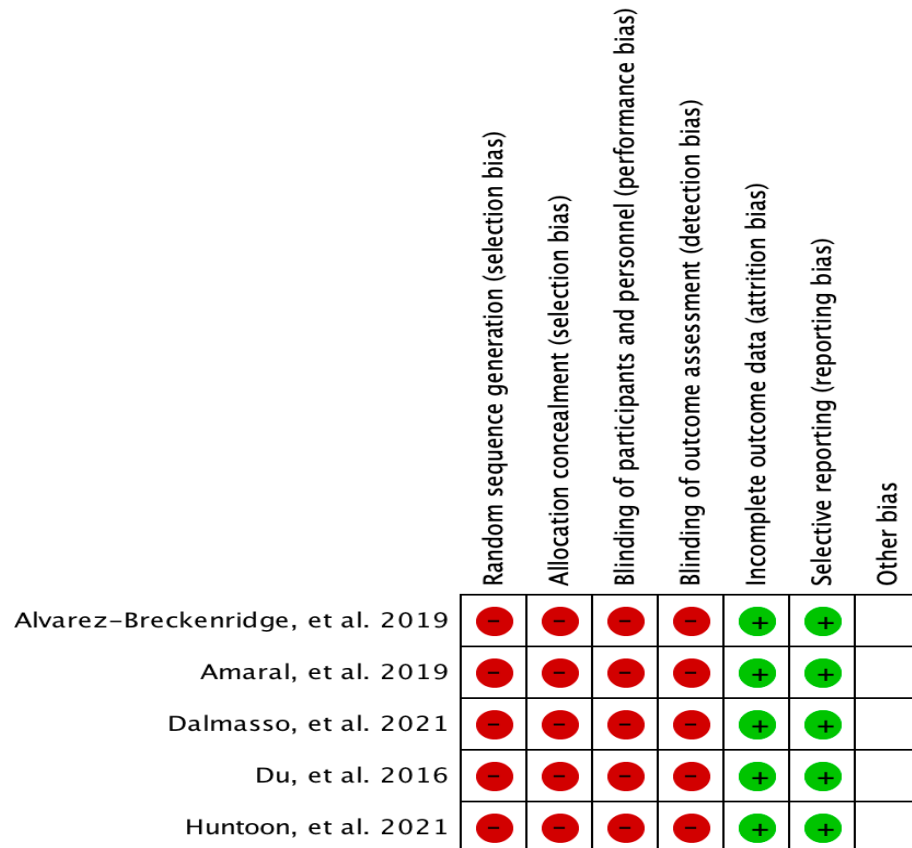
Gráfico de riesgo de sesgos



Fuente: Elaboración propia

**Figura 4**

Gráfico de riesgo de sesgos por estudio



Fuente: Elaboración propia

Todos los estudios presentaron alto riesgo de selección debido a que, no cumplieron con la generación de la secuencia aleatoria, ni se ocultó la asignación de los pacientes. El 100% de los estudios presenta alto riesgo de sesgo de realización debido a que no se cumplió el cegamiento de los participantes y del personal. Todos los estudios presentan alto riesgo de sesgo de detección, ya que no cumplió con el cegamiento de los evaluadores del resultado. Todos los estudios presentaron bajo riesgo de desgaste, ya que no presentaron datos de resultados incompletos. Todos los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo en notificación(48).

## 11 Resultados

El diagrama PRISMA de esta revisión sistemática se muestra en la figura 1. Duplicados, estudios irrelevantes o con datos insuficientes fueron excluidos de los 241 resultados. Se incluyeron 5 legibles con un total de 635 pacientes. Solo se encontraron estudios que compararon tratamiento local (cirugía y/o radiocirugía) + tratamiento sistémico (inmunoterapia o terapia dirigida) en pacientes con cáncer de riñón y melanoma con metástasis cerebrales. Los 5 estudios son estudios retrospectivos, unicéntricos, publicados entre 2016 y 2021. La mediana de edad vario entre 62.4 y 66 años. El tamaño de la muestra varió entre 106 y 163 pacientes. Los 5 estudios demostraron superioridad en la supervivencia en los pacientes que fueron intervenidos neuroquirúrgicamente (resección quirúrgica y/o radiocirugía) + terapia sistémica (inmunoterapia o terapia dirigida) en comparación con los pacientes que solo recibieron terapia sistémica. Los 5 estudios de la revisión reportan resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). La supervivencia de los pacientes vario entre 2 a 10.8 meses en los pacientes tratados con terapia sistémica únicamente. En cambio, la supervivencia de los pacientes varió entre 17.3 a 52.4 meses en los pacientes intervenidos con terapia local (resección quirúrgica y/o radiocirugía) + terapia sistémica.

El estudio de Hutoon et al. no contaba con la información suficiente, no contaba con el cociente de riesgo, para ingresar al metaanálisis. Finalmente se

incluyeron 4 estudios en el metaanálisis. Los resultados de 527 pacientes ingresaron al metaanálisis. Todos los estudios compararon el manejo con terapia sistémica únicamente (inmunoterapia o terapia dirigida) comparado con terapia sistémica + terapia local (resección tumoral y/o radiocirugía).

Los resultados agrupados, con una heterogeneidad moderada (47%), demostraron superioridad en el manejo con terapia local (resección tumoral y/o radiocirugía) + terapia sistémica (inmunoterapia o terapia dirigida).

Amaral et al. (49) demostró una disminución de 4 meses de sobrevida en los pacientes con administración de esteroides. Sin embargo, no se especificó si se encontraban en el grupo intervención o en el grupo control. Por otro lado Alvarez-Breckenridge et al. (50) demostró una tasa de respuesta de 25% en lesiones metastásicas sin esteroides en comparación con una tasa de respuesta de 10% en lesiones metastásicas sintomáticas que requerían esteroides, sin embargo, no se especifica si los pacientes con menores requerimientos de esteroides se encontraban en el grupo intervención.

## **12 Discusión**

Las guías actuales con respecto al manejo multidisciplinario de las metástasis cerebrales, publicadas en 2021, han cambiado el paradigma en el manejo de las metástasis cerebrales. En la era de la inmunoterapia y terapia dirigida la evidencia de su eficacia intracraneal es creciente, con estos hallazgos las posibilidades terapéuticas para las metástasis cerebrales han aumentado. En la actualidad la terapia sistémica (inmunoterapia y terapia dirigida) ya se ha utilizado como terapia de primera línea en el manejo de las metástasis cerebrales.

Esta revisión sistemática y metaanálisis se enfocó en investigar la superioridad del manejo local (cirugía y/o radiocirugía) + terapia sistémica comparado con terapia sistémica únicamente.

Se integraron 5 estudios de cohorte retrospectivos y datos de 635 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer renal y melanoma.

En los 5 estudios de la revisión se concluyó que los pacientes intervenidos neuroquirúrgicamente tenían mayor supervivencia en comparación con los pacientes a los que se trató únicamente con terapia sistémica.

Se realizó un metaanálisis con 4 de los estudios, el cual reveló que los pacientes que recibieron manejo local (cirugía y/o radiocirugía) + terapia sistémica (grupo intervención) presentaron mayor supervivencia en comparación con los pacientes a los que se trató únicamente con terapia sistémica (grupo control).

Ya se ha demostrado en la literatura que, el uso de esteroides (para el control del edema perilesional y con ello, el control del efecto de masa y de los síntomas neurológicos) interfiere y disminuye el efecto de la inmunoterapia (22,51). La intervención neuroquirúrgica tiene la capacidad de aliviar los síntomas neurológicos y así disminuir más rápidamente la necesidad de esteroides. Dos estudios incluidos en la revisión demostraron aumento de la supervivencia en pacientes sin requerimiento de esteroides, esto sugiere que la intervención neuroquirúrgica, al acelerar el descenso de esteroides, puede contribuir a aumentar la supervivencia. Sin embargo, se requieren más estudios para demostrar contundentemente esta hipótesis.

Posterior a la evidencia del efecto intracraneal de la inmunoterapia y terapia dirigida, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), de la Sociedad de Neuro oncología (SNO) y la Sociedad Americana de oncología radioterápica (ASTRO), han recomendado, basados en estudios retrospectivos, el uso de terapia sistémica como tratamiento de las metástasis cerebrales en pacientes seleccionados. Posterior a la valoración individualizada de cada paciente, valoración del tumor primario, valoración del estado de las mutaciones y valoración del tamaño y localización de las metástasis cerebrales por parte de un equipo multidisciplinario (40). El tratamiento óptimo de las metástasis con opciones penetrantes al sistema nervioso central sigue siendo una de las cuestiones más importantes en la neuro oncología contemporánea, y hay múltiples ensayos clínicos en curso para determinar el manejo óptimo de las metástasis cerebrales (6). No hay en la actualidad suficientes estudios que comparen el tratamiento sistémico contra

el tratamiento local + sistémico en el tratamiento de las metástasis cerebrales para aportar evidencia clase IA en cuanto a la mejor opción de tratamiento.

A pesar de que no deja de ser atractiva la posibilidad de no intervenir neuroquirúrgicamente a los pacientes portadores de metástasis cerebrales y así evitar potenciales complicaciones asociadas, hasta el momento, los estudios continúan demostrando la superioridad de la intervención neuroquirúrgica con respecto a la terapia sistémica en cuanto a términos de supervivencia.

Este metaanálisis tiene algunas limitaciones. En primer lugar, todos los estudios incluidos en este metaanálisis fueron estudios de cohortes retrospectivos por lo que existen sesgos inevitables entre los grupos (Ver gráfico 3 y 4). Segundo, a pesar de presentar una heterogeneidad moderada, los estudios corresponden a dos tipos de cáncer diferentes con tratamientos sistémicos diferentes para cada tumor primario. Tercero, no se han publicado hasta el momento estudios de esta naturaleza para cáncer de pulmón y cáncer de mama, por lo que este estudio solo analizó el manejo de metástasis cerebrales de cáncer de riñón y melanoma. Cuarto, la mayoría de los estudios que pretenden demostrar la superioridad del manejo con tratamiento local (cirugía y/o radiocirugía) + terapia sistémica comparado con terapia sistémica únicamente en el manejo de las metástasis cerebrales son ensayos en curso y sus resultados se esperan hasta el 2024.

### **13 Conclusiones**

Los resultados de este estudio indican que la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales de melanoma y cáncer de riñón, candidatos a tratamiento sistémico de primera línea, tienen mejor supervivencia con tratamiento sistémico + tratamiento local (resección tumoral y/o radiocirugía). Hasta el momento de esta revisión no se han publicado estudios en que comparen el tratamiento sistémico (inmunoterapia o terapia sistémica) vs tratamiento sistémico (inmunoterapia o terapia dirigida) + tratamiento local (resección tumoral y/o radiocirugía) en paciente con cáncer de pulmón ni cáncer de mama.

Se requieren más estudios prospectivos randomizados para aclarar el manejo de las metástasis cerebrales con opción de tratamiento sistémico de primera línea. Los resultados de los primeros estudios se esperan para 2024-2025.

## 14 Bibliografía

1. Yoo J, Park HH, Kang SG, Chang JH. Recent Update on Neurosurgical Management of Brain Metastasis. *Brain Tumor Res Treat.* 2022;10(3):164.
2. Lauko A, Thapa B, Venur VA, Ahluwalia MS. Management of Brain Metastases in the New Era of Checkpoint Inhibition. *Curr Neurol Neurosci Rep.* octubre de 2018;18(10):70.
3. Di Giacomo AM, Valente M, Cerase A, Lofiego MF, Piazzini F, Calabrò L, et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a “dogma”. *J Exp Clin Cancer Res.* diciembre de 2019;38(1):419.
4. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol.* 19 de octubre de 2017;19(11):1511-21.
5. Jandial R. Curing brain metastases. *Clin Exp Metastasis.* octubre de 2017;34(6-7):363-4.
6. Ramos A, Giantini-Larsen A, Pannullo SC, Brandmaier A, Knisely J, Magge R, et al. A multidisciplinary management algorithm for brain metastases. *Neuro-Oncol Adv.* 1 de enero de 2022;4(1):vdac176.
7. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary Report on the Graded Prognostic Assessment: An Accurate and Facile Diagnosis-Specific Tool to Estimate Survival for Patients With Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2012;30(4):419-25.
8. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol.* 10 de noviembre de 2020;38(32):3773-84.
9. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* octubre de 2005;75(1):5-14.
10. Nathoo N. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol.* 1 de marzo de 2005;58(3):237-42.

11. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 1 de septiembre de 2023]. p. 75-88. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128111611000062>
12. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-Oncol*. 1 de septiembre de 2021;23(9):1447-56.
13. Lamba N, Wen PY, Aizer AA. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-Oncol*. 1 de septiembre de 2021;23(9):1447-56.
14. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 22 de enero de 2019;85(1):8.
15. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open*. 2020;5:e000796.
16. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. *Clin Chest Med*. marzo de 2020;41(1):1-24.
17. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. En: Ahmad A, Gadgeel S, editores. *Lung Cancer and Personalized Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 1 de septiembre de 2023]. p. 1-19. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 893). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24223-1_1)
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):209-49.
19. Myall NJ, Yu H, Soltys SG, Wakelee HA, Pollom E. Management of brain metastases in lung cancer: evolving roles for radiation and systemic treatment in the era of targeted and immune therapies. *Neuro-Oncol Adv*. 27 de noviembre de 2021;3(Supplement\_5):v52-62.
20. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. diciembre de 2019;30(12):1884-901.
21. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci*. 20 de octubre de 2021;9(4):63.
22. Jiang C, Wallington DG, Anker CJ, Lawson DH, Yushak ML, Kudchadkar RR, et al. Changing Therapeutic Landscape for Melanoma With Multiple Brain Metastases. *Neurosurgery*. septiembre de 2020;87(3):498-515.

23. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 25 de agosto de 2021;13(17):4287.
24. Watase C, Shiino S, Shimoi T, Noguchi E, Kaneda T, Yamamoto Y, et al. Breast Cancer Brain Metastasis—Overview of Disease State, Treatment Options and Future Perspectives. *Cancers*. 3 de marzo de 2021;13(5):1078.
25. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol*. noviembre de 2022;82(5):529-42.
26. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(2).
27. Sperduto PW, De B, Li J, Carpenter D, Kirkpatrick J, Milligan M, et al. Graded Prognostic Assessment (GPA) for Patients With Lung Cancer and Brain Metastases: Initial Report of the Small Cell Lung Cancer GPA and Update of the Non-Small Cell Lung Cancer GPA Including the Effect of Programmed Death Ligand 1 and Other Prognostic Factors. *Int J Radiat Oncol*. septiembre de 2022;114(1):60-74.
28. Park H, Yang H, Jeon SM, Lee IH, Kwon J. Survival and medical costs of melanoma patients with subsequent cancer diagnoses: A South Korean population-based retrospective cohort study. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. octubre de 2022 [citado 1 de septiembre de 2023];18(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.13582>
29. Pedrosa RMSM, Mustafa DA, Soffiatti R, Kros JM. Breast cancer brain metastasis: molecular mechanisms and directions for treatment. *Neuro-Oncol*. 9 de octubre de 2018;20(11):1439-49.
30. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol*. 1 de junio de 2021;23(6):894-904.
31. Huntoon K, Damante M, Wang J, Olencki T, Elder JB. Survival benefit with resection of brain metastases from renal cell carcinoma in the setting of molecular targeted therapy and/or immune therapy. *Curr Probl Cancer*. abril de 2022;46(2):100805.
32. Soffiatti R, Ahluwalia M, Lin N, Rudà R. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol*. octubre de 2020;16(10):557-74.

33. Mo F, Pellerino A, Soffietti R, Rudà R. Blood–Brain Barrier in Brain Tumors: Biology and Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*. 23 de noviembre de 2021;22(23):12654.
34. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. agosto de 2020;17(8):807-21.
35. Naimi A, Mohammed RN, Raji A, Chupradit S, Yumashev AV, Suksatan W, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal*. 7 de abril de 2022;20(1):44.
36. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2015;33(10):1191-6.
37. Twomey JD, Zhang B. Cancer Immunotherapy Update: FDA-Approved Checkpoint Inhibitors and Companion Diagnostics. *AAPS J*. 7 de marzo de 2021;23(2):39.
38. Venur VA, Ahluwalia MS. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? 2016;
39. Di Lorenzo R, Ahluwalia MS. Targeted therapy of brain metastases: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol*. diciembre de 2017;9(12):781-96.
40. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 40(5).
41. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*. julio de 2022;12(4):265-82.
42. Wang JL, Elder JB. Techniques for Open Surgical Resection of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am*. octubre de 2020;31(4):527-36.
43. Carapella CM, Gorgoglione N, Oppido PA. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Curr Opin Oncol*. noviembre de 2018;30(6):390-5.
44. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med*. 22 de febrero de 1990;322(8):494-500.
45. Traylor JI. 169 - Metastatic Brain Tumors.

46. Badakhshi H. Image-Guided Stereotactic Radiosurgery: High-Precision, Non-invasive Treatment of Solid Tumors. Cham, Switzerland: Springer; 2016.
47. Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 30 de diciembre de 1998;17(24):2815-34.
48. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.
49. Amaral T, Tampouri I, Eigentler T, Keim U, Klumpp B, Heinrich V, et al. Immunotherapy plus surgery/radiosurgery is associated with favorable survival in patients with melanoma brain metastasis. *Immunotherapy.* marzo de 2019;11(4):297-309.
50. Alvarez-Breckenridge C, Giobbie-Hurder A, Gill CM, Bertalan M, Stocking J, Kaplan A, et al. Upfront Surgical Resection of Melanoma Brain Metastases Provides a Bridge Toward Immunotherapy-Mediated Systemic Control. *The Oncologist.* 1 de mayo de 2019;24(5):671-9.
51. Meriggi F, Zaniboni A. Antibiotics and steroids, the double enemies of anticancer immunotherapy: a review of the literature. *Cancer Immunol Immunother.* junio de 2021;70(6):1511-7.