

## Factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica: encuesta multicéntrica

Joel Caballero García<sup>1</sup>, Orlando Cruz García<sup>2</sup>, María Del Carmen Llantá Abreu<sup>3</sup>, Jorge Juan Marinello Guerrero<sup>4</sup>, Oscar Antonio Casanella Saint-Blancard<sup>5</sup>, Rogelio Manuel Díaz Moreno<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Especialista de primer grado en Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Dr. Luis Díaz Soto. La Habana. Cuba

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de segundo grado en Neurocirugía. Profesor e Investigador Titular. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

<sup>3</sup>Licenciada en Psicología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana. Cuba

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

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

<sup>6</sup>Físico Medico. Máster en Neurociencias. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana. Cuba

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

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

Cómo citar este artículo (Estilo NLM): Caballero García J, Cruz García O, Llantá Abreu M, Marinello Guerrero JJ, Casanella Saint-Blancard OA, Díaz Moreno RM. Factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica: encuesta multicéntrica. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2015 [citado día, mes y año];5(2):103-13. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu>

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

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

Editor: Dr. P. L. Rodríguez García

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los factores pronósticos relacionados con la selección de la modalidad de tratamiento del paciente con metástasis encefálica mediante los criterios brindados por un grupo de especialistas cubanos.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo sobre los factores pronósticos relacionados con la selección de la modalidad de tratamiento del paciente con metástasis encefálica basado en la aplicación de una encuesta a un grupo de neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos. Se valoró el grado de importancia de los siguientes factores en la definición de la modalidad de tratamiento en un paciente con metástasis encefálica: edad, sexo, escala de capacidad de rendimiento de Karnofsky, escala de coma de Glasgow, déficit neurológico focal, diagnóstico histológico, control de la enfermedad primaria, potencial proliferativo, número de metástasis cerebrales, momento de aparición de las metástasis, localización de la metástasis, presencia de efecto de masa, tamaño de la metástasis, solidez de la lesión, antecedentes de uso de esteroides, y análisis particional recursivo.

**Resultados:** Fueron encuestados un total de 73 profesionales. De ellos 23 neurocirujanos, 26 oncólogos, 12 radioterapeutas y 12 neurólogos. El promedio de años de experiencia en la especialidad fue de 17,6. El promedio de años de experiencia en el manejo de pacientes con metástasis encefálica fue de 14,8. El 79 % afirmó poseer mucha, bastante o alguna experiencia en el manejo de estos pacientes. De manera general se señalaron los siguientes factores como influyentes en la definición de la modalidad de tratamiento en un paciente con metástasis encefálica: escala de capacidad de rendimiento de Karnofsky, escala de coma de Glasgow, diagnóstico histológico, número de metástasis cerebrales, localización de la metástasis, presencia de efecto de masa, y tamaño de la metástasis. Existieron grandes discrepancias con respecto a la influencia de la edad y la solidez de la lesión.

**Conclusiones:** Las opiniones sobre los factores pronósticos en pacientes con metástasis encefálica fueron discrepantes entre las diferentes especialidades. En algunos casos puntuales éstos no se encontraron en correspondencia con los criterios científicos actuales. Los factores predictivos de la metástasis encefálica no deben ser interpretados de forma aislada. La heterogeneidad de los pacientes afectados impone la realización de índices pronósticos individualizados para cada variante histológica en particular.

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

### Prognostic factors in a patient with encephalic metastasis: multicenter survey

#### ABSTRACT

**Objective:** To identify prognostic factors in the selection of therapeutic modalities in patients with brain metastases according to the criteria of a group of Cuban specialists.

**Methods:** It was carried out a descriptive study about prognostics factors related with selection of therapeutic modality in patients with brain metastases based in the application of a survey in a group of neurosurgeons, neurologists, radiotherapeutics and oncologists. It was estimate the graded of importance in the definition of therapeutic modality in a patient with brain metastases of the following factors: age, sex, Karnofsky scale punctuation, Glasgow scale punctuation, focal neurological deficit, histology, primary disease control, proliferative potential, number of brain metastases, moment of apparition, localization, mass effect, size, solidity, antecedents of steroid use and recursive partitional analysis.

**Results:** 73 professionals were interviewed (23 neurosurgeons, 26 oncologists, 12 radiotherapeutics, and 12 neurologists). The average of

years of experience in the handling of patients with brain metastases was 14. 8. 79 % affirmed to have much, middle or some experience in the handled of these patients. In general, it was signaled the following factors within influent factors in the selection of a therapeutics modalities: Karnofsky scale punctuation, Glasgow scale punctuation, histology, number of brain metastases, localization, mass effect and size. It was large discrepancies according to the age and solidity.

**Conclusions:** The opinions about prognosis factors of patient with encephalic metastasis have differences between specialties, as well as among the members of oneself specialty. In some punctual cases they are not in correspondence with the current scientific approaches. The prognostic index in patient with encephalic metastasis should not be interpreted in an isolated way. The heterogeneity of these patients imposes the realization of individualized prognostic index for each histology subtype.

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

## INTRODUCCIÓN

Los factores pronósticos en la metástasis encefálica se establecen para determinar los pacientes que se beneficiarán o no con las modalidades de tratamiento específico. Dicho análisis tiene el fin de maximizar la supervivencia y la función nerviosa, y evitar la aplicación de tratamientos innecesarios (1). Se han establecido numerosas variables para el pronóstico de la enfermedad. Entre estas se encuentran: 1) Variables demográficas y clínicas (edad, grado de desempeño determinado por la escala de capacidad de rendimiento de Karnofsky (KPS), la escala de coma de Glasgow (ECG), la presencia de déficit neurológico focal) (2), 2) Variables dependientes de la neoplasia primaria (variante histológica, sobreexpresión de HER-2, control de la enfermedad), 3) Variables dependientes de la metástasis encefálica (momento de presentación, número, localización, tamaño, presencia de efecto de masa, solidez), y 4) Los índices pronósticos como el análisis particional recursivo (*Recursive Partitioning Analysis* o RPA) (1-17).

Al caracterizar el comportamiento de la metástasis encefálica en Cuba se parte de la presunción que se desconoce su prevalencia, la frecuencia de muerte neurológica y la supervivencia de los pacientes. Asimismo, no existe un algoritmo uniforme para el manejo de dichos pacientes. Los pacientes reciben diferentes modalidades o combinaciones de ellas basadas en las posibilidades, experiencia o conocimiento del médico de asistencia. Por lo tanto, cabe suponer que el manejo de la enfermedad no es óptimo.

Ante un tema tan controvertido a escala internacional y en ausencia de datos nacionales relevantes, se hace necesario la planificación de políticas de salud en nuestro medio (incluyendo la conformación de algoritmos, de grupos de trabajo, la centralización de recursos materiales y humanos, y la formación de nuevos recursos). El presente artículo se realiza para identificar los factores pronósticos relacionados con la selección de la

modalidad de tratamiento del paciente con metástasis encefálica mediante los criterios brindados por un grupo de especialistas cubanos (neurocirujanos, neurólogos, radioterapeutas y oncólogos).

## MÉTODOS

### Diseño, contexto y participantes

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

La muestra estuvo constituida por los profesionales de las especialidades de Neurología, Neurocirugía y Oncología de los hospitales Dr. Luis Díaz Soto, Calixto García e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como los profesionales de Oncología y Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se incluyeron estas especialidades teniendo en cuenta que son las que más se relacionan con el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con metástasis encefálica.

### Variables e intervenciones

La búsqueda sobre los factores pronósticos se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: Registro Cochrane de Ensayos Controlados, CENTRAL, CCTR, MEDLINE, EMBASE, CINAHL y el ISRCTNR. Se utilizaron los siguientes descriptores en inglés: "*Solitary/single/oligo-brain/cerebral metastasis/surgery/radiosurgery/whole brain radiotherapy/controlled trial/recursive partitioning analysis/prognosis factor*" y en castellano: "solitaria/única/oligo/metástasis cerebral/cirugía/radiocirugía/radioterapia holocraneal/ensayos aleatorizados/análisis particional recursivo/factores pronósticos". Fueron examinadas las listas de referencias de los estudios identificados para buscar publicaciones adicionales. No hubo limitación de idioma.

La encuesta (**Tabla 1**) fue elaborada por 2 neurocirujanos, una psicóloga, un físico y un licenciado en bioquímica teniendo en cuenta los factores identificados en la revisión realizada. En un primer bloque de preguntas se recogió información sobre variables socio-demográficas y de caracterización del universo de estudio. Un segundo bloque se conformó por una pregunta que incluyó la valoración cuantitativa en escala del 1 al 10 sobre el grado de importancia que el encuestado consideró las variables identificadas en la búsqueda previa.

**Tabla 1. Encuesta sobre los factores pronósticos del paciente con metástasis encefálica.**

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

Edad: \_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_ Especialidad: \_\_\_\_\_ Centro: \_\_\_\_\_  
Años de experiencia: en la especialidad: \_\_\_\_\_ En el manejo de pacientes con metástasis encefálica: \_\_\_\_\_  
Categoría docente: \_\_\_\_\_ Categoría de investigador: \_\_\_\_\_

1. ¿Cuál es el grado de experiencia que posee en el manejo de pacientes con metástasis encefálica? Mucha \_\_\_\_\_ Bastante \_\_\_\_\_  
Alguna \_\_\_\_\_ Poca \_\_\_\_\_ Ninguna \_\_\_\_\_
2. ¿Cuál es el promedio de enfermos atendidos en el último año con metástasis encefálica? \_\_\_\_\_
3. De los siguientes factores marque con una escala del 1 al 10 el grado de importancia que usted considera que tienen en la definición de la modalidad de tratamiento en un paciente con metástasis encefálica donde 1 expresa ningún valor y 10 expresa la el máximo valor en la toma de decisiones.  
\_\_\_\_ Edad  
\_\_\_\_ Sexo  
\_\_\_\_ Escala de Capacidad de Rendimiento de Karnofsky  
\_\_\_\_ Escala de coma de Glasgow  
\_\_\_\_ Déficit neurológico focal  
\_\_\_\_ Diagnóstico histológico de la metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Control de la enfermedad primaria  
\_\_\_\_ Potencial proliferativo de la metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Número de metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Momento de aparición de las metástasis  
\_\_\_\_ Localización de la metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Presencia de efecto de masa  
\_\_\_\_ Tamaño de la metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Solidez de la metástasis cerebrales  
\_\_\_\_ Antecedentes de uso de esteroides  
\_\_\_\_ Análisis Particional Recursivo

Si considera que existe otro(s) factor(es) señálelos:

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_

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

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante**

\_\_\_\_\_  
**Firma del encuestador**

\_\_\_\_\_  
**Firma de un testigo**

Luego, se procedió a la valoración por los expertos con el objetivo de obtener una "validez de contenido". En la selección de los mismos se consideró la categoría científica y de investigador, por años de experiencia en la especialidad y en el manejo de los pacientes con metástasis encefálica. Se les solicitó que emitieran su valoración de acuerdo a los cinco criterios básicos planteados por Moriyama (3). A partir del resultado favorable, se aplicó la encuesta en el lugar de trabajo del sujeto.

#### Estadística

Los datos almacenados previamente en una base de datos electrónica. Se determinó el promedio de puntuación para cada factor pronóstico por especialidad. Se determinó el

promedio de los puntos otorgados para cada factor por especialidad. Los resultados de cada ítem caracterizando los factores pronósticos fueron interpretados como variables dicotómicas: influyentes (puntuación de 6 a 10) y no influyentes (puntuación de 1 a 5). Los resultados se presentaron en forma tabular y gráfica.

#### Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por los Consejos Científicos y Comités de ética de los centros hospitalarios de los autores. A los sujetos de la investigación se les explicaron los objetivos del estudio, la importancia de su participación y su consentimiento para participar en el mismo. Formó parte de esta demanda de cooperación la confidencialidad de la

información y el derecho de los sujetos a la autonomía, pudiendo decidir no participar en la investigación sin que esto les traiga consecuencias negativas. Ningún caso rechazó su adhesión al protocolo de investigación.

## RESULTADOS

### Características de los encuestados

Fueron encuestados un total de 73 profesionales. De ellos 23 neurocirujanos, 26 oncólogos, 12 radioterapeutas y 12 neurólogos. 42 fueron de sexo masculino (58 %) y 31 de sexo femenino (42 %). El promedio de edad fue de 46,8 años. El promedio de años de experiencia en la especialidad fue de 17,6 y el promedio de años de experiencia en el manejo de pacientes con metástasis encefálica fue de 14,8.

El 47 % de los encuestados presentó categoría docente de los cuales 7 fueron profesores instructores, 1 agregado, 7 asistentes, 14 auxiliares, 4 titulares y 1 consultante. El 33 % presentó categoría de investigador entre los que se encontraron 3 aspirantes, 11 agregados, 6 auxiliares y 4 titulares. 58 encuestados (79 %) afirmaron presentar mucha, bastante o alguna

experiencia en el manejo de pacientes con metástasis encefálica. El promedio de enfermos atendidos en el último año para todas las especialidades fue de 15. En el caso de los neurocirujanos fue de 17; el de los neurólogos 4; el de los oncólogos 11 y el de los radioterapeutas 36 pacientes.

### Criterios sobre la influencia de los factores pronósticos

Se señalaron de manera general los siguientes factores (**Tabla 2**) como influyentes en la definición de la modalidad de tratamiento en un paciente con metástasis encefálica: KPS, escala de coma de Glasgow, diagnóstico histológico, número de metástasis cerebrales, localización de la metástasis, presencia de efecto de masa, y tamaño de la metástasis. Existieron grandes discrepancias con respecto a la influencia de la edad y la solidez de la lesión. Hubo consenso al considerar como no influyente al sexo, y casi se logra con respecto al antecedente del uso de esteroides (excepto por el criterio de los radioterapeutas).

## DISCUSIÓN

### Caracterización de los encuestados

Los resultados del estudio muestran un elevado nivel científico de los encuestados ya que el 33 % presentó categoría de investigador y el 47 % categoría docente. Asimismo, cuentan con elevada experiencia profesional. El promedio de años de experiencia en la especialidad fue de más de 17 años y la experiencia en el manejo de pacientes con metástasis encefálica fue alta con un promedio de más de 14 años.

El número de pacientes atendidos por los encuestados de la presente investigación durante el último año fue en sentido general bajo (15 pacientes al año como promedio). El 65 % de los encuestados según la encuesta realizada en San Francisco trataba más de 30 pacientes con metástasis al año y según la encuesta realizada en Sendai más del 83 % (15). El mayor promedio lo presentaron los radioterapeutas con 36 pacientes como era de esperar pues en este servicio se encuentra centralizado el tratamiento del mayor

**Tabla 2. Comparación del grado de importancia de los factores considerados por diferentes especialistas en un paciente con metástasis encefálica.**

Factores	Promedio por especialidades				
	Oncología	Neurocirugía	Radioterapia	Neurología	
<b>Demográficos y clínicos</b>					
Edad	6	7	10	6	
Sexo	1	2	2	1	
KPS	8	8	10	7	
Escala de coma de Glasgow	8	8	7	7	
Déficit neurológico focal	6	8	7	8	
<b>Lesión primaria</b>					
Diagnóstico histológico	7	9	9	8	
Control de la enfermedad primaria	9	9	9	6	
Potencial proliferativo	6	4	3	3	
<b>Lesión metastásica</b>					
Número de metástasis cerebrales	8	9	10	9	
Momento de aparición de las metástasis	6	7	4	4	
Localización de la metástasis	8	9	8	9	
Presencia de efecto de masa	8	8	8	8	
Tamaño de la metástasis	9	7	10	9	
Solidez	8	6	9	4	
Antecedentes de uso de esteroides	4	3	8	2	
<b>Índice pronóstico</b>					
Análisis Recursivo	Particional	5	5	9	4

porcentaje de los enfermos de la ciudad de la Habana. En segundo lugar se encontraron los neurocirujanos con 17 pacientes atendidos al año. Llama la atención esta baja cifra de pacientes teniendo en cuenta que estadísticas quirúrgicas internacionales recientes indican que la metástasis encefálica constituye el tumor cerebral más frecuente, comprendiendo más de la mitad de todas las neoplasias cerebrales (18).

Por otra parte, según los datos ofrecidos en el Anuario Estadístico de Salud del 2009 (19) (pues en el del 2012 ésta no se reportó) (20), existirían aproximadamente entre 6000 a 12 000 casos nuevos de metástasis encefálica cada año, teniendo en cuenta que ésta acontece entre un 20% a 40% de los pacientes con cáncer: ¿dónde se encuentran, pues, estos 12 000 pacientes, susceptibles de recibir las modalidades terapéuticas que incrementen su supervivencia? Atendiendo a estos resultados cabe inferir que un elevado número de pacientes con criterio quirúrgico no son tratados.

## **Análisis de los factores pronósticos**

### *Edad*

La edad por encima de 65 años constituye un factor pronóstico negativo para la mayoría de los autores (2-4). No obstante en los pacientes con cáncer de mamas la edad joven incrementa el riesgo de padecer e metástasis encefálica como plantean Kosmas et al (2).

De forma llamativa, en las encuestas realizadas a Radioterapeutas, Oncólogos y Neurocirujanos a propósito del "8th Biennial Congress and Exhibition of the International Stereotactic Radiosurgery Society" celebrado en San Francisco en el 2007 y del "18th Annual Meeting of the Japanese Society of Stereotactic Radiosurgery" en San Francisco (5) la edad no ocupó un lugar importante. Contrariamente a estos resultados en la presente encuesta la edad ocupó un lugar significativo siendo un factor "influyente" para todas las especialidades con la mayor puntuación otorgada por los radioterapeutas.

### *Sexo*

En las encuestas realizadas en San Francisco y Sendai (5) ningún encuestado consideró al sexo como variable con valor pronóstico. De forma similar en el presente estudio se otorgó una baja puntuación a ese factor en todas las especialidades encuestadas. No obstante, cabe señalar que en el caso del melanoma se ha evidenciado especial riesgo de presentar metástasis encefálica para los pacientes con sexo masculino (6).

Otros autores han encontrado que en las metástasis de cáncer de pulmón el sexo femenino posee significativamente mejor pronóstico que el masculino, lo cual podría influir al decidir el tratamiento (7).

### *Grado de desempeño*

Este factor constituye el más importante para Kosmas et al (2). Se encuentra determinado por el KPS. En sentido general se considera mal pronóstico cuando sus valores son <70 puntos. Otros autores confieren mayor valor al límite de 60 puntos (8). En la encuesta realizada en San Francisco fue el factor que presentó mayor influencia (5). En la encuesta realizada en Sendai conformó el segundo lugar luego después del tamaño de la metástasis (5). De hecho, muchos plantean que los pacientes con KPS por debajo de 70 puntos deben ser manejados de forma paliativa con esteroides y radioterapia holocraneal (RTH) si la enfermedad sistémica está controlada y que los pacientes con KPS mayor o igual a 70 puntos deben recibir tratamientos más agresivos.

No obstante, debe tenerse en cuenta el estado de la enfermedad sistémica pues los pacientes con metástasis extracraneal o primario descontrolado deben recibir principalmente RTH o radiocirugía en caso de lesión única luego de quimioterapia y los pacientes con tumor primario controlado y enfermedad extracraneal limitada o ausente deben ser manejados acorde al número de metástasis encefálica (2).

En la presente encuesta y de forma similar este factor fue clasificado como "influyente" por todas las especialidades incluso con elevada puntuación. Hay que subrayar que a veces el KPS está disminuido por el edema perilesional, por el efecto de masa de la propia lesión cerebral y por la hipertensión endocraneana. Estas tres situaciones pueden ser reversibles luego de un proceder quirúrgico por lo que se demanda un enfoque personalizado. Si el KPS obedece a estas causas no debe constituir *per se* un impedimento para la realización de terapias más agresivas que puedan beneficiar al paciente.

### *ECG*

El estado neurológico representado por la escala de coma de Glasgow y la presencia de déficit neurológico es importante al determinar la modalidad terapéutica y el pronóstico en estos pacientes (2). La puntuación de este factor fue elevada en todas las especialidades. Estos resultados no coinciden con los de las encuestas en San Francisco y Sendai, donde el estado neurológico presentó una baja puntuación (5).

### *Déficit neurológico focal*

La presencia de daño focal neurológico se ha descrito como parte del estado médico previo del paciente pero no como factor independiente. Este factor debe analizarse de forma individualizada pues si bien en ocasiones contraindica de forma relativa el proceder quirúrgico por asociarse a un bajo KPS en otras es potencialmente reversible luego del tratamiento específico (8). En las encuestas en San Francisco y Sendai (5) el estado neurológico presentó una baja puntuación a diferencia de los resultados del presente estudio.

### *Diagnóstico histológico*

El pronóstico de estos pacientes es proporcional al pronóstico de la lesión primaria. De esta manera los pacientes con variantes histológicas más agresivas presentan un peor pronóstico (8). Algunas neoplasias primarias tienden a metastatizar más que otras. En orden de frecuencia se encuentran el cáncer testicular, seguido del melanoma, pulmón y carcinoma de células renales (9). Otras lesiones como el cáncer de próstata y de estómago rara vez metastatizan a encéfalo. Para otros autores el tumor con mayor propensión a metastatizar es el melanoma. Esta variante histológica presenta mal pronóstico a pesar del diagnóstico temprano (2,10).

Se ha planteado que la histología de la neoplasia de mama es factor predictivo de supervivencia elevada ( $p=0,0002$ ), dado que estos pacientes tienen una supervivencia de 18 meses en comparación con la de 12 meses de otras histologías (11,12). Las pacientes con cáncer de mamas positivas a al oncogén HER-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) y triple negativas tienen incremento del riesgo de metástasis encefálica (13).

La sobreexpresión de HER-2 se asocia a ausencia de receptor hormonal, tumores de alto grado, alta tasa de proliferación y disminución de la sensibilidad a la quimioterapia con elevado riesgo de recurrencia distal y baja supervivencia (2). También influye sobre la selección de la modalidad de tratamiento.

Este es el caso de las lesiones metastásicas del cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores germinales, mieloma múltiple, leucemias o linfomas. Dichas neoplasias son tratadas habitualmente mediante quimioterapia y/o radioterapia, y en estos casos las terapias locales como cirugía o radiocirugía no son la recomendación. Por otra parte, existen metástasis resistentes a la RTH como las del carcinoma renal, melanoma o los sarcomas, que requieren terapias focales más agresivas. En concordancia con estos argumentos el factor

pronóstico que obtuvo la mayor puntuación en todas las especialidades fue el histológico.

### *Control de la enfermedad primaria*

El control de la enfermedad sistémica constituye uno de los factores más estudiados. Se ha descrito una correlación positiva entre el riesgo de padecer metástasis encefálica y la extensión de la enfermedad primaria (estadio) (2). Para Niibe et al (2) el estado del tumor primario constituye el factor pronóstico más importante en estos pacientes. En el caso particular del melanoma tienen especial riesgo de presentar metástasis encefálica los pacientes con Clark III o IV, Breslow  $>3$  mm, los pacientes del sexo masculino y cuando la neoplasia está localizada en cabeza, cuello y hombros. La puntuación general fue elevada en la encuesta de San Francisco (5) de forma similar al presente estudio. Según la encuesta realizada en Sendai (5) este factor no fue importante.

### *Potencial proliferativo*

El estudio del potencial proliferativo de las neoplasias provee una información pronóstica que suplementa la clasificación histopatológica estándar (14). Es por ello que se han utilizado determinados marcadores moleculares que regulan la división celular en el pronóstico de los pacientes con metástasis. Entre ellos se incluyen las proteínas que regulan el ciclo celular (12).

Peev et al (15) en el año 2008 realizaron un estudio de una proteína reguladora del ciclo celular para determinar la fracción de células proliferantes en metástasis cerebrales y evaluar si esta tasa de proliferación se correlacionaba con el tiempo para la aparición de la metástasis encefálica luego del diagnóstico del primario. Estudiaron 25 pacientes operados de metástasis hemisférica única de los cuales ninguno recibió radioterapia y solo 4 recibieron quimioterapia. Todos los pacientes tenían la enfermedad sistémica controlada. La investigación concluyó que a pesar de la pequeña muestra, el índice de proliferación celular constituye un factor pronóstico para predecir la recurrencia temprana en pacientes con metástasis (15).

La baja puntuación otorgada por los especialistas, excepto por los de oncología, evidencia el desconocimiento de la importancia de este factor en el pronóstico.

### *Número de metástasis*

Esta variable no se incluyó dentro de las encuestas realizadas en San Francisco y Sendai (5). En el presente estudio este factor presentó una elevada puntuación en todas las especialidades. Sin

embargo, se puede afirmar que constituye un tema controvertido. Para algunos autores constituye un importante predictor de la supervivencia con peor pronóstico al incrementarse el número de lesiones (16). No obstante, otros son más conservadores (6).

La metástasis encefálica puede clasificarse según su número en única y múltiple, a su vez la múltiple puede ser oligometástasis o metástasis diseminada (polimetástasis). Se reserva el término de metástasis solitaria para los casos en los que no se encuentra ninguna otra lesión neoplásica fuera del sistema nervioso central asociándose a mejor pronóstico. El término oligometástasis se ha designado para diferenciar este subgrupo de pacientes con lesiones en número de 1 a 3 (para otros autores el límite superior es de 5) que constituye una forma intermedia entre las lesiones únicas y diseminadas, con posibilidades de erradicación con terapia local (17).

También Niibe et al (18) han reportado el término oligometástasis y oligorecurrencia. Ellos sugieren que estos pacientes pueden sobrevivir tanto como los pacientes con solo el cáncer primario y tienen posibilidades de curación. Algunos autores definen de forma arbitraria el término de metástasis extensiva a la presencia de 10 o más metástasis asociando este elemento al peor pronóstico (19). Esto ha sido bien estudiado en el caso de las metástasis de pulmón de células no pequeñas (21). Sin embargo, se ha reportado elevada supervivencia en pacientes con metástasis extensiva de cáncer de mamas tratadas con RTH, radiocirugía, quimioterapia e inmunoterapia con letrozole (12). Los autores del presente estudio son de la opinión que la interpretación del número de metástasis debe ser individualizada pues se ha observado elevada supervivencia en pacientes con lesiones múltiples tratadas con radiocirugía con o sin RTH (21).

#### *Momento de presentación de la metástasis*

Este factor presentó una puntuación variable dentro de las especialidades encuestadas. Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neoplasia primaria y el diagnóstico de la metástasis encefálica las mismas pueden clasificarse en metacrónica (diagnóstico luego de 2 meses de diagnosticado el primario, ocurre en el 80 % de los pacientes), precoz (cuando se detecta primero que el tumor primario) o sincrónica (cuando se detecta en los 2 meses luego del diagnóstico del tumor primario) (12). Este intervalo es importante en cuanto al pronóstico pues algunos tumores poseen un intervalo libre de enfermedad significativo hasta el momento del diagnóstico de la metástasis. También es importante al determinar el protocolo terapéutico óptimo. Arbit et al (22) han detectado

diferencias en cuanto a la supervivencia entre las metástasis sincrónicas y metacrónicas con mayor supervivencia en las segundas.

Contrariamente, otros autores plantean que el momento de aparición de la metástasis no afecta el pronóstico y, por ende, no es un factor que tenga influencia en la toma de decisiones terapéuticas (8). Por otra parte, se ha encontrado peor pronóstico cuando el intervalo de tiempo entre el tratamiento de la metástasis cerebral y la recurrencia es corto (7). Los resultados de la presente encuesta son reflejo de estas controversias.

#### *Localización de la metástasis*

La localización de la metástasis es importante. Ciertas localizaciones, como en la región temporal o en fosa posterior favorecen la cirugía, incluso como urgencia oncológica. En cambio, las lesiones en área elocuente, aunque no de forma absoluta, favorecen la radiocirugía (8). Algunos autores han encontrado que el pronóstico es peor en lesiones infratentoriales que en las supratentoriales (23). Las lesiones de fosa posterior pueden producir hidrocefalia (incluso luego de la radioterapia), herniación, y compresión del tronco encefálico. El paciente puede deteriorarse en horas o días e incluso fallecer.

Estos resultados coinciden con los de la encuesta realizada en Sendai (5) pero discrepan de los resultados de la encuesta realizada en San Francisco (5) donde otorgaron a la localización una baja puntuación. Por otra parte, los encuestados del presente estudio atribuyeron una alta puntuación a este factor.

#### *Presencia de efecto de masa*

Este factor obtuvo elevada puntuación en todas las especialidades lo cual es correcto si se tiene en cuenta que la presencia o ausencia de efecto de masa influye igualmente en la determinación quirúrgica (8) y en la contraindicación de otros procedimientos como la radioterapia o la radiocirugía que pueden agravar este estado por edema cerebral y/o radionecrosis poniendo en peligro la vida del paciente. Los resultados de la encuesta realizada en San Francisco (5) sugieren una alta puntuación. En contraste, en la de Sendai (5) muchos encuestados no la consideraron importante.

#### *Tamaño de la metástasis*

Las lesiones grandes favorecen la indicación quirúrgica. También la neurocirugía es el tratamiento apropiado para una lesión pequeña que cursa con gran edema perilesional, o cuando

presenta necrosis lo que las hace poco respondedoras a los tratamientos radiantes (8).

Los tumores pequeños, accesibles y que tienen escaso edema perilesional pueden ser tratados indistintamente con cirugía o con radiocirugía. Los tumores pequeños <3 cm profundamente localizados se benefician de radiocirugía, pero no así los profundos de mayor tamaño que tienen un riesgo aumentado de radiotoxicidad (24). Coincidiendo con estos hechos este factor también obtuvo alta puntuación en las especialidades. En la encuesta realizada en Sendai (5) el tamaño constituyó el factor más importante a decidir en la toma de decisiones. Pero, fue menos importante en la encuesta realizada en San Francisco (5).

### Solidez

Este factor es importante pues determina la modalidad de tratamiento a ser administrada. La valoración de este factor no fue homogénea. Mientras que las metástasis sólidas son efectivamente tratadas con resección quirúrgica radical (recomendada), RHT o radiocirugía en dependencia del tamaño, número y condición general del paciente, la contraparte quística es difícil de reseccionar quirúrgicamente de forma radical por la presencia de una fina cápsula y una interfase lesión parénquima difícil de delimitar (25).

Debido a esta dificultad técnica la remoción quirúrgica de la cápsula se asocia a mayor morbilidad, especialmente en lesiones situadas en o cerca de zonas elocuentes. Así, muchos autores prefieren la aspiración estereotáxica cuando es posible porque se asocia a buenos resultados y considerando que la condición de lesión quística no modifica tanto el pronóstico como la estrategia terapéutica. Se ha planteado que las metástasis quísticas son resistentes a la RTH porque no provee inmediata reducción del efecto de masa, ni resolución de los síntomas neurológicos (25).

Por otra parte, estos quistes presentan ciertas limitaciones para ser tratadas con radiocirugía. En primer lugar, el volumen de la lesión excede generalmente el límite permisible para este proceder. En segundo lugar, se ha descartado esta modalidad sobre la base que no debe ser irradiada agua (25). Sin embargo, estas teorías han sido refutadas y existen reportes de tratamiento con radiocirugía a metástasis quísticas. Incluso se ha planteado que tratamiento con radiocirugía a las metástasis quísticas presenta resultados similares al de las sólidas, independientemente de tratarse de un pequeño o gran componente quístico, lo cual evidencia las controversias existentes (26).

### Antecedentes de uso de esteroides

Los antecedentes de uso de esteroides deben interpretarse de manera individualizada en estos pacientes. Es cierto que el tratamiento con esteroides prolonga la supervivencia media a 2 meses (27) pero no se ha descrito como factor independiente del pronóstico. De hecho la terapia con corticosteroides se debe mantener con la menor dosis útil para evitar los numerosos efectos adversos para el enfermo hasta finalizar la terapéutica. Luego de la cirugía en general pueden discontinuarse en forma progresiva. En caso de radiocirugía, en ocasiones el edema puede persistir más tiempo y el requerimiento de corticoides puede prolongarse (8).

De forma consecuente, la puntuación no fue alta por parte de los encuestados en San Francisco y Sendai ni en el presente estudio a excepción de la especialidad de radioterapia lo cual está en relación con los requerimientos para esta modalidad de tratamiento y la importancia del edema cerebral para los radioterapeutas (27).

### Análisis particional recursivo

La puntuación acerca del RPA fue discrepante con los actuales criterios científicos. Los índices pronósticos constituyen herramientas esenciales tanto en la práctica médica como durante la realización de ensayos clínicos. Con este objetivo se han publicado en las últimas décadas numerosas escalas que evalúan los pacientes con metástasis encefálica y correlacionan sus resultados con la respuesta al tratamiento. Las más reconocidas son: el RPA (2), el *Score Index for Radiosurgery* (SIR) (28), el *Basic Score for Brain Metastases* (BSBM) (29), la *Graded Prognostic Assessment* (GPA) (30), el *Prognostic Index* para los pacientes sometidos a radioterapia (31).

En 1997 el Grupo Oncológico de Radioterapia (*Radiation Therapy Oncology Group* o RTOG) estableció el RPA para pacientes tratados con RTH (2). Según este sistema los pacientes se clasifican en tres clases basándose en la edad (menor o mayor a 65 años), la puntuación del KPS (menor o mayor a 70 puntos) y el estado del tumor primario (controlado o no). Los pacientes con mejor pronóstico (Clase I) son aquellos que tienen menos de 65 años, KPS mayor o igual a 70 y tumor primario controlado sin metástasis extracraneal. Los pacientes clase II y III presentaron las tasas de supervivencia más bajas (Tabla 3).

Sperduto et al (30) agregaron a la escala de Gaspar et al el sitio del tumor primario y el número de metástasis con un rango de supervivencia media que oscila entre 3 y 19 meses creando la escala llamada: Escala de Valoración del Grado de

**Tabla 3. Clasificación según el Análisis Particional Recursivo (2).**

	Clase I	Clase II	Clase III
Capacidad de rendimiento de Karnofky	$\geq 70$	$\geq 70$	$< 70$
Edad (años)	$< 65$	$\geq 65$	$\geq 65$
Estado de la enfermedad sistémica	Controlada	No controlada	No controlada
Presencia de metástasis extracraneal	No	Si	Si
Supervivencia media (meses)	7,1	4,2	2,3

Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745-51. Esta escala va de 0 a 10 puntos.

Pronóstico (GPA). En el año 2000 se publicó la clasificación pronóstica: “*Score Index for Radiosurgery*” (SIR) destinada a los pacientes sometidos a radiocirugía y que tiene en cuenta también la edad, el KPS, el estado de la enfermedad sistémica e incorpora además el número de lesiones y la lesión con mayor volumen (28). Atendiendo a estos hechos se puede afirmar que en sentido general existe un desconocimiento de la importancia de los índices pronósticos, herramientas imprescindibles en la actualidad para el manejo de estos pacientes.

En relación al RPA los autores del presente estudio consideran que es necesario destacar que se diseñó para pacientes sometidos a RTH por lo que debe utilizarse con este fin. Ofrece la desventaja de no tener en cuenta el número de metástasis lo cual tiene un valor adicional en las clases I y II. Otra desventaja de esta escala consiste en la evaluación del KPS ya que la capacidad de rendimiento puede depender del déficit neurológico y no de la enfermedad primaria en sí. En este caso podría mejorar el KPS con el tratamiento específico por lo que se trata de una variable potencialmente modificable con tratamiento y cambiaría el pronóstico. Tampoco tiene en cuenta las características de la lesión primaria en cuanto a su variante histológica o radiorresistencia. En este sentido se han pronunciado otros autores (8). Por otra parte, entre los pacientes que conforman la clase III (peor pronóstico con una supervivencia de 2 a 2,3 meses no se describe un método para distinguir los que presentan particular riesgo de muerte temprana (primeras 6 semanas).

Chidel et al (32) realizaron un ensayo clínico aplicando el RPA en pacientes tratados con radiocirugía concluyendo que era necesario determinar variables pronósticas para predecir la

progresión intracraneal. La SIR es comparable con la RPA e incorpora dos nuevos elementos: el número de lesiones y la lesión con mayor volumen. Su diseño la hace más fácil de aplicar que las escalas precedentes. En cuanto a la clasificación elaborada por Rabadán et al (8) no especifican para qué modalidad terapéutica están diseñadas. Sería más adecuado sustituir el término “metástasis única” por el de “metástasis solitaria” en las clase 1 pues este último término se designa cuando la metástasis encefálica (única) constituye la única manifestación de diseminación. De igual manera no se aclara en qué grupo se encuentran los pacientes con KPS igual a 60 puntos. No obstante, constituye una clasificación que incorpora la multiplicidad e invasión leptomenígea, elementos ausentes en otros sistemas.

El GPA de la RTOG (30) presenta la ventaja de poseer el mismo valor pronóstico que la RPA y al mismo tiempo ser menos subjetiva y más fácil de utilizar desde el punto de vista cuantitativo. En un estudio realizado por Nieder et al (33) se confirmó su validez en situaciones de la práctica clínica. El tiempo para observar el beneficio clínico luego de la radioterapia es de 6 semanas. Se ha demostrado que durante las primeras 4 semanas de tratamiento paliativo para la metástasis encefálica los efectos adversos de la radioterapia contribuyen de forma significativa a incrementar los síntomas generales del paciente y no ofrecen mejoría en la capacidad de rendimiento (31). Teniendo en cuenta las 2 semanas de tratamiento y 4 semanas de empeoramiento clínico los pacientes que fallecen en las primeras 6 semanas (muerte temprana) no se benefician de la RTH. Por el contrario, esta experiencia hace que decline su calidad de vida ya que se suman los efectos adversos de la radioterapia a los síntomas de la enfermedad.

Los sistemas pronósticos anteriormente descritos carecen de la posibilidad de identificar qué pacientes presentan riesgo de muerte temprana. En este sentido el Índice Pronóstico elaborado por Sundaresan et al (31) cobra importancia para optimizar qué pacientes se beneficiarían realmente con RTH. Pero, este índice se diseñó para pacientes con metástasis de cáncer de pulmón, los cuales presentan particularidades pronósticas, por lo que no está justificada su aplicación en pacientes con otras lesiones.

En el año 2009 teniendo en cuenta las particularidades de los pacientes con metástasis de cáncer de mamas (mayor supervivencia) se realizó un estudio comparando diferentes índices pronósticos concluyendo que los mejores resultados se obtuvieron con el RPA y el SIR. No obstante, teniendo en cuenta que estos índices se diseñaron para una población heterogénea de

pacientes con metástasis encefálica, dentro de la que ocupa gran parte los pacientes con cáncer de pulmón, no son ideales para los afectados con cáncer de mamas por su comportamiento diferente en cuanto al pronóstico. Coincidimos en que se hace necesaria la elaboración de un índice pronóstico para estos pacientes (33). En el año 2012 se realizó un estudio comparando las diferentes escalas pronosticas en pacientes con metástasis encefálica sometidos a radiocirugía (RPA, SIR, BSBM, GPA, y la subclasificación de la clase II del RPA propuesta por Yamamoto en casi 2500 casos tratados con radiocirugía) fundamentalmente en cuanto a la preservación de la función neurológica y la supervivencia global. El SIR mostró los mejores resultados en la predicción de la preservación de la función neurológica. En cuanto a la supervivencia global, el BSBM y la RPA modificada fueron más efectivos que la RPA original y el GPA. Concluyeron que es necesaria una nueva clasificación para determinar el tratamiento óptimo de estos pacientes (34).

### Limitaciones y proyecciones del estudio

Constituye una limitación del presente estudio el reducido número de centros nacionales participantes y la ausencia de una guía de prácticas clínicas cubana para el tratamiento de la metástasis encefálica. Debido a estos elementos resulta imposible llegar a conclusiones definitivas, y en nuestro país no se conoce de estudios anteriores que nos permitan identificar las valoraciones de los especialistas cubanos sobre las variables que pueden determinar la estrategia terapéutica ante los pacientes con metástasis encefálica.

Las opiniones sobre manejo de algunos factores pronósticos en pacientes con metástasis encefálica fueron discrepantes entre las diferentes especialidades. En algunos casos puntuales éstos no se encontraron en correspondencia con los criterios científicos actuales. Además, los factores predictivos en dicha afección no deben ser interpretados de forma aislada. La heterogeneidad de los pacientes impone la realización de índices pronósticos individualizados para cada variante histológica en particular.

Recomendamos que las políticas de salud sobre el manejo de la metástasis encefálica en Cuba precisa de un consenso interdisciplinario de expertos sobre los factores que influyen en la decisión terapéutica. Es necesario dicho consenso en nuestro país para potenciar las investigaciones y la asistencia del paciente afectado por dicha enfermedad.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

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

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, Veninga T, Stalpers LJ, Schild SE, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. 2010;10(1):582.
2. Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson HO. Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;4(1):1-8.
3. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, Patterns of Care, and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer*. 2011;117(11):2505–12.
4. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;3(1):1-7.
5. Zhang X, Zhang W, Cao WD, Cheng G, Liu B, Cheng J. A Review of Current Management of Brain Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;19(3):1043-50.
6. Friedman W. Linear Accelerator Radiosurgery. En: Chin LS, Regine WF, eds. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer: New York; 2008.
7. Yang H, Kano H, Lunsford L, Dade N, Ajay M, Flickinger J, et al. What Factors Predict the Response of Larger Brain Metastases to Radiosurgery? *Neurosurgery*. 2011;68(3):682-90.
8. Elliot R, Rush S, Amr M, Mentha N, Spriet J, Ashwatha A, et al. Local Control of Newly Diagnosed and Distally Recurrent, Low-Volume Brain Metastases With Fixed-Dose (20 Gy) Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery*. 2011;68(4):921-31.
9. 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*. 2011;118(9):2486-93.
10. Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clinical Oncology*. 2011;23(9):646-51.
11. Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;6(1):1-9.
12. Rogne SG, Rønning P, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, et al. Craniotomy for brain metastases: a consecutive series of 316 patients. *Acta Neurol Scand*. 2012;126(1):23-31. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01590.x.
13. Sawaya R, Wildrick DM. Metastatic Brain Tumors: Surgery Perspective en: Chin LS, Regine WF, eds. *Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery*. Springer: New York; 2008.
14. Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(1):1-7.
15. Knisely SJP, Yamamoto IM, Gross CP, Castrucci WA, Jokura H, Chiang VLS. Radiosurgery alone for 5 or more brain

- metastases: expert opinion survey. *J Neurosurg.* 2010;113(1):84-9.
16. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Vichare A, et al. International practice survey on the management of brain metastases: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(6):e81-92. doi: 10.1016/j.clon.2012.03.008.
  17. Moriyama M. Indicators of social change. Problems in the measurement of health status. New York: Russel Sage Foundation. 1998; 593.
  18. Dănăilă L, Radoi M, Ciocan L, Ștefănescu F. Surgical treatment of single brain metastases. *Chirurgia (Bucur).* 2012;107(3):366-72.
  19. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana 2010.
  20. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana 2013.
  21. Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, Purtell M, Lim M, Brem H, et al. Predictors of inpatient death and complications among postoperative elderly patients with metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):521-8.
  22. Kamp MA, Dibué M, Niemann L, Reichelt DC, Felsberg J, Steiger HJ, et al. Proof of principle: supramarginal resection of cerebral metastases in eloquent brain areas. *Acta neurochirurgica.* 2012;154(11):1981-6.
  23. Toyokawa G, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, Morodomi Y, Shiraishi Y, et al. Cystic brain metastasis of non-small-cell lung cancer successfully controlled with Ommaya reservoir placement. *Int Canc Conf J.* 2013;2(2):89-92.
  24. Higuchi F, Kawamoto S, Abe Y, Kim P, Ueki K. Effectiveness of a 1-day aspiration plus Gamma Knife surgery procedure for metastatic brain tumor with a cystic component. *J Neurosurg.* 2012;117(1):17-22.
  25. Chi Ramírez D, Forteza Sáez M, Galán Álvarez Y, Chon Rivas I, Ortiz Reyes RM, Caballero García J. Mortalidad por metástasis encefálica (La Habana, 2006-2008). *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2014 [Citado 17 feb 2014];4(2):1-8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/223>
  26. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-44.
  27. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(2):107-11. doi: 10.1093/jjco/hyp167.
  28. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, Proescholdt MA. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir.* 2010;152(11):1887-92.
  29. Villaruz LC, Kubicek GJ, Socinski MA. Management of non-small cell lung cancer with oligometastasis. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):333-41. doi: 10.1007/s11912-012-0240-1.
  30. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47(5):649-55.
  31. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
  32. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):993-9.