ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico y tratamiento de las metástasis encefálicas

Carlos Sajama^a, José Lorenzoni, Patricio Tagle

Diagnosis and treatment of brain metastasis

Cerebral metastasis occur in 20 to 30 percent of patients with systemic cancer and are the most common type of intracranial tumor. The median survival of untreated patients is one month with a slightly longer survival in those treated with steroids. Patients treated with whole brain radiation therapy survive between 3 to 6 months. In selected cases survival can increase to 10 to 12 months with combination of surgery and radiotherapy or stereotactic radiosurgery alone or associated to radiotherapy. Most brain metastasis arise from lung, breast and melanomas. The most important criteria for selecting patients who will benefit from surgery or stereotactic radiosurgery are a Karnofsky score of 70 or more, systemic control of the cancer and absence of leptomeningeal involvement. Surgery is indicated in patients with a single lesion located in an accessible zone and stereotactic radiosurgery is indicated for lesions up to 3 cm of diameter, and in patients with up to 3 or 4 metastasis, no matter their location. The survival benefit of chemotherapy in brain metastasis has not been demonstrated (Rev Méd Chile 2008; 136: 1321-6).

(Key words: Brain neoplasm; Cranial irradiation; Neoplasm metastasis; Radiosurgery)

Recibido el 15 de mayo, 2007. Aprobado el 30 de noviembre, 2007. Actualizado el 28 de agosto, 2008.

Departamento de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

^aResidente en Neurocirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile

A pesar de los avances en medicina, el cáncer sigue incidiendo en la mortalidad, repercutiendo además en la calidad de vida de los pacientes y en el aspecto económico tanto de la familia como de la sociedad.

Han surgido nuevos tratamientos que alargan la sobrevida, aumentando con ello la posibilidad de desarrollar metástasis en distintas localizaciones. Aque-

llas que ocurren en el encéfalo son motivo de esta revisión. Aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis encefálicas¹⁻³. La sobrevida mediana en aquellos casos sintomáticos no tratados es de alrededor de 1 a 2 meses. El empleo de corticoesteroides aporta una discreta sobrevida adicional^{4,5}. Los pacientes tratados sólo con radioterapia holocraneana sobreviven entre 3 y 6 meses^{4,6-8} y la cirugía asociada a radioterapia o la radiocirugía estereotáxica sola o asociada a radioterapia pueden aumentar la sobrevida a 10 ó 12 meses en promedio^{1,7-15}.

Aspectos epidemiológicos. La incidencia de las metástasis encefálicas es poco conocida pero se

Correspondencia a: Dr. Carlos Sajama. Departamento de Neurocirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 352, Santiago, Chile. Fono: 3543465. Fax: 6328257. E mail: sajama@vtr.net

estima entre 98.000 y 170.000 nuevos casos cada año en Estados Unidos de Norteamérica⁹.

Nussbaum¹⁶ comunica una serie de 729 pacientes con metástasis cerebrales. En 40% de los pacientes el origen fue pulmonar, 17% mama, 11% melanoma, 6% carcinoma de células renales, 6% gastrointestinales, varios en 15% y origen desconocido en 5%.

Distribución topográfica. La mayoría de las metástasis encefálicas ocurren por diseminación hematológica de las células cancerosas y proliferan induciendo un proceso de neovascularización. Delattre¹⁷ estudió la localización topográfica mediante tomografía computarizada en 288 pacientes. La localización fue en el lóbulo frontal 21%, parietal 19%, temporal 10,5%, occipital 5,5%, cerebelo 15% y el resto en zonas intermedias. La mayoría localizadas en la unión córtico-subcortical que corresponde a una zona de circulación arterial superficial distal. El autor concluye que la distribución no es al azar y depende de las condiciones del flujo sanguíneo cerebral.

Posner³ comunica que la distribución de las metástasis se relaciona con el flujo sanguíneo encefálico, ubicándose 80% de las lesiones en cerebro, 15% en el cerebelo y 5% en el tronco cerebral.

Es interesante destacar que las metástasis de cánceres de pelvis y gastrointestinales tienden a localizarse en fosa posterior¹⁷. El adenocarcinoma de mama y de colon, el carcinoma renal y de tiroides tienden a producir metástasis únicas, mientras que el melanoma y el cáncer de pulmón tienden a generar lesiones múltiples¹⁸.

Manifestaciones clínicas. Las metástasis encefálicas pueden manifestarse clínicamente de distintas maneras, dependiendo fundamentalmente de su tamaño y localización⁹. Aquellas lesiones de tamaño considerable y especialmente asociadas a importante edema perilesional generalmente producen hipertensión intracraneana, en estos casos la cefalea es el síntoma cardinal. También puede ocurrir hipertensión intracraneana en aquellos casos en que se produce obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo con la consiguiente hidrocefalia. Cuando la metástasis se localiza en una zona encefálica funcional da lugar a déficit neurológico focal (hemiparesia, afasia, dismetría, etc.).

Fenómenos ictales (epilepsia secundaria) son una forma frecuente de manifestación, especialmente aquellas metástasis de localización vecina a la corteza cerebral.

Se diagnostican cada vez con mayor frecuencia lesiones asintomáticas, como hallazgo en el estudio de etapificación o diseminación de un cáncer conocido, mediante tomografía computarizada y especialmente resonancia magnética de cerebro⁹.

Diagnóstico. Las metástasis encefálicas son lesiones intraaxiales localizadas de preferencia en la interfase de la sustancia gris y sustancia blanca, comúnmente con edema vasogénico asociado. En la tomografía computarizada sin contraste se presentan como lesiones hipo o isodensas y en la resonancia magnética como lesiones hipointensas en la secuencia T1 con hiperintensidad perilesional especialmente evidente en las secuencias T2 y FLAIR.

Captan fuertemente contraste endovenoso tanto en la tomografía computarizada como en la resonancia magnética, visualizándose como lesiones hiperdensas en la tomografía e hiperintensas en la secuencia T1 de la resonancia magnética¹⁹. El patrón de contraste puede ser homogéneo, heterogéneo o bien anular en la periferia con un centro sin captación.

La sensibilidad para detectar metástasis encefálicas de la resonancia magnética cerebral es superior a la de la tomografía computarizada, especialmente para aquellas lesiones de menor tamaño, siendo hoy en día el examen de elección¹⁹.

La resonancia magnética ofrece además otros estudios complementarios como la espectroscopia, difusión y gradiente que permiten inferir la naturaleza de la lesión. La resonancia magnética funcional puede identificar las zonas funcionales en la corteza cerebral y la tractografía permite distinguir la relación de la lesión con los tractos de sustancia blanca vecinos a la metástasis, aportando información valiosa para la planificación y ejecución de la cirugía¹⁹.

Factores pronósticos. La mayoría de los estudios clínicos identifica como los factores pronósticos más importantes de sobrevida: el estado funcional medido mediante la escala de Karnofski, el control del tumor primario y el grado de diseminación

sistémica extracraneana de la enfermedad cancerosa^{1,4,8,10,13,20-22}.

El número y tamaño de las metástasis encefálicas han sido considerados como factores pronósticos en algunas series, sin embargo estas variables están representadas implícitamente por la presencia de diseminación sistémica extracraneana en el caso del número de lesiones, y por el índice de Karnofski en el caso del tamaño de éstas¹⁰.

La presentación metacrónica de una metástasis (diagnóstico después del tumor primario), ha sido identificada como un factor de mayor sobrevida²⁰.

La presencia de enfermedad leptomenígea está asociada a peor pronóstico y la cirugía estaría contraindicada. Wronski²³, examinó el efecto del tratamiento quirúrgico en 70 pacientes con cáncer de mama, encontrando que la ausencia de carcinomatosis meníngea fue un factor asociado a mayor sobrevida. Ciertos tipos de cánceres tienen especial predilección por la duramadre como el carcinoma de mama, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células renales²⁴.

Teniendo en consideración los factores pronósticos, algunos autores han propuesto sistemas de estratificación para estimar sobrevida y seleccionar pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de los distintos tratamientos^{10,21,22}.

El más conocido de estos sistemas de estratificación es el RPA (*recursive partitioning analysis*)²¹ (Tabla 1). Este sistema considera 3 categorías: el

grupo I lo constituyen los pacientes menores de 65 años, con índice de Karnofsky de 70 o más, con tumor primario controlado y sin diseminación metastásica extracraneana (grupo de mejor pronóstico), el grupo III lo constituyen aquellos pacientes con un índice de Karnofsky menor a 70 (grupo de peor pronóstico). La categoría II corresponde a aquellos pacientes intermedios.

Los mejores candidatos para el tratamiento quirúrgico o radioquirúrgico son aquellos que se encuentran en la categoría RPA I.

Rol de la cirugía. La cirugía es el procedimiento de primera elección en aquellos pacientes portadores de metástasis única, ubicada en áreas quirúrgicamente accesibles, en buenas condiciones médicas generales y con control de la enfermedad cancerosa sistémica. Ésta aporta su mayor beneficio cuando la lesión ejerce efecto de masa, produce hipertensión intracraneana o déficit neurológico por compresión de estructuras neurales. Otra ventaja es que permite obtener confirmación histológica de la lesión resecada.

El beneficio de la cirugía ha sido claramente demostrado, Patchell⁷, en un estudio aleatorio en pacientes portadores de metástasis cerebrales únicas, demostró que la sobrevida mediana fue significativamente mayor en el grupo con cirugía asociada a radioterapia holocraneana comparado con un grupo de pacientes tratados solamente con radioterapia (40 semanas versus 15 semanas, respectivamente) $p < 0,01$. Los pacientes que fueron operados tuvieron independencia funcional superior, (38 semanas versus 8 semanas) $p < 0,005$. Regine¹³, en un estudio prospectivo randomizado que incluyó 95 pacientes portadores de metástasis única tratados con resección quirúrgica y radioterapia holocerebral reporta sobrevida mediana de 10,9 meses en pacientes RPA clase I y 9,8 meses en aquellos RPA clase II.

Schackert¹⁴, en un estudio retrospectivo que incluyó 104 pacientes portadores de metástasis única, comunica sobrevida mediana de 13 meses en los pacientes tratados con resección quirúrgica y radioterapia holocerebral y de 8 meses en aquellos pacientes tratados sólo con cirugía.

En un estudio retrospectivo realizado en nuestra institución, Lovo¹⁵ comunica los resultados en términos de sobrevida en pacientes operados de metástasis cerebral única. Aquellos pacientes tratados con

Tabla 1. *Recursive partitioning analysis* (RPA)

RPA	Características
I	Karnofsky 70 o más Menor de 65 años Cáncer primario controlado Sin metástasis extracraneanas
II	Karnofsky 70 o más y alguna de las características siguientes: Edad de 65 años o más Cáncer primario no controlado Metástasis extracraneanas
III	Karnofsky menor a 70

resección quirúrgica y radioterapia holocerebral tuvieron una sobrevida mediana de 41 semanas, significativamente mayor a 18 semanas en aquellos pacientes tratados sólo con cirugía $p = 0,04$.

La biopsia estereotáxica permite obtener información histológica en aquellas lesiones de diagnóstico incierto (sin tumor primario demostrado, imagen inespecífica o atípica) especialmente en localizaciones profundas o altamente funcionales en cuyo caso, la cirugía convencional se asocia a mayor morbimortalidad²⁵.

Algunas técnicas de apoyo quirúrgico facilitan la operación, minimizando la invasión, con miras a aumentar la posibilidad de efectividad de la resección y disminuir los riesgos de secuelas neurológicas.

La utilización de la estereotaxia con marco (Figura 1) o sin (neuronavegación) permiten la localización precisa de la lesión. La ultrasonografía intraoperatoria permite la ubicación de lesiones profundas en la sustancia blanca no apreciables macroscópicamente desde la superficie del cerebro. El mapeo funcional cortical y la craneotomía vigil, identifican áreas cerebrales funcionales.

En algunos pacientes la metástasis puede obstruir las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo con la consiguiente hidrocefalia. La extirpación de la metástasis puede solucionar el problema, de no ser así, se debe considerar la derivación del líquido cefalorraquídeo. En algunos casos puede realizarse fenestración endoscópica como el tercer ventrículo-cisternostomía o la septostomía.

Rol de la radioterapia. La radioterapia holoencefálica ha mostrado ser útil en el tratamiento de las metástasis del encéfalo. La principal indicación es como complemento después de la cirugía o la radiocirugía. También se emplea como tratamiento paliativo en pacientes con múltiples metástasis o enfermedad leptomenígea. El esquema más usado es una dosis total de 30 Gray, en 10 fracciones diarias de 3 Gray, de lunes a viernes durante 2 semanas.

Algunos tumores que presentan una respuesta menor a la radioterapia fraccionada (melanoma, carcinoma renal) han sido considerados "radiorresistentes".

Rol de la radiocirugía estereotáxica. La radiocirugía consiste en administrar una dosis alta de radiación a una lesión circunscrita, con alta precisión, mediante la localización estereotáxica, respetando los tejidos circundantes, normalmente en una sesión única (Figuras 2 y 3).

La radiocirugía tiene su aplicación en lesiones de hasta 3 centímetros de diámetro, que no ejerzan efecto de masa ni se asocien a hipertensión intracraneana. Permite tratar lesiones profundas y múltiples en una misma sesión, puede repetirse en caso de aparición de nuevas lesiones (recidiva regional) o en caso de recurrencia tumoral posterior a cirugía o radiocirugía (recidiva local).

Un estudio sobre 23 series analizadas y más de 1.700 pacientes tratados, estimó control tumoral en promedio de 83% y sobrevida mediana de 9,6 meses²⁶.

Figura 1. Metástasis cerebral única en paciente con cáncer pulmonar (A). Resección de la metástasis mediante craneotomía guiada por estereotaxia (B y C).

Figura 2. Metástasis en pedúnculos cerebeloso medio e inferior derechos en paciente con cáncer pulmonar tratada con radiocirugía (A). Control de la metástasis (flecha) al 3° mes del tratamiento (B).

O'Neill¹², comunica los resultados de un estudio retrospectivo en 97 pacientes con metástasis cerebral única. Se comparó la radiocirugía asociada a radioterapia externa holocerebral en 23 pacientes con la resección quirúrgica asociada a radioterapia en 74 pacientes. Luego de un seguimiento mediano de 20 meses para los pacientes sobrevivientes no se encontró diferencia en la sobrevida y el control tumoral fue mayor en el grupo de radiocirugía (100% v/s 42%).

Rades²⁰, en pacientes portadores de 1 ó 2 metástasis encefálicas y en categorías I y II de RPA, no encontró diferencias en la sobrevida al comparar 94 pacientes tratados con radiocirugía asociada a radioterapia holocerebral con 112 pacientes tratados con resección quirúrgica y radioterapia holocerebral. Hubo un leve mejor control tumoral en los pacientes tratados con radiocirugía respecto a los tratados con cirugía, siendo la radiocirugía menos tiempo demandante con un costo efectividad superior.

En términos de costos globales, existen estudios que han demostrado que el tratamiento de las metástasis cerebrales es significativamente menor en el grupo tratado con radiocirugía comparado con los pacientes operados²⁷.

Una revisión basada en la evidencia realizada por la *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO)²⁸, encontró evidencia tipo I, II y III respaldando que en pacientes portadores de hasta 4 metástasis encefálicas, la asociación de radiocirugía a la radioterapia externa fraccionada holocerebral mejora el control de la enfermedad

encefálica, el índice de Karnofsky y permite usar menores dosis de corticoesteroides. En los pacientes portadores de metástasis única, se demostró una significativa mayor sobrevida.

Dos estudios^{8,29}, han comparado los resultados de la radiocirugía utilizando acelerador lineal y Gamma Knife. En ambos no se encontró diferencia de sobrevida de los pacientes tratados.

Rol de la quimioterapia. La quimioterapia no cumple un rol importante en el tratamiento de las metástasis encefálicas. La mayoría de estos agentes son hidrosolubles, con escasa penetración al sistema nervioso central debido a la restricción de la barrera hematoencefálica.

CONCLUSIÓN

Las metástasis cerebrales son los tumores intracraneos más frecuentes en el adulto y revisten una condición de gravedad y pronóstico reservado. El diagnóstico precoz y el tratamiento por un equipo oncológico multidisciplinario son elementos claves para proporcionar a los pacientes los tratamientos adecuados.

Los factores pronósticos identificados así como también los sistemas de estratificación son importantes para inferir el beneficio potencial frente a los tratamientos propuestos, de manera tal, de ofrecer terapias efectivas y racionales en un contexto paliativo.

REFERENCIAS

1. SNEED P, SUH J, GOETSCH S, SANGHAVI S, CHAPPELL R, BUATTI J ET AL. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 53: 519-26.
2. HOJO S, HIRANO A. Pathology of metastases affecting the central nervous system, in Takakura K, Sano K, Hojo S, et al editors. *Metastatic Tumors of the Central Nervous System*. Tokyo, Igaku- Shoin, 1982; pp 5-35.
3. POSNER JB, CHERNIK NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978; 19: 579-92.
4. LAGERWARARD F, LEVENDAG P, NOWAK P, EIJKENBOOM W, HANSENS P, SCHMITZ P. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
5. WEISSMAN DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: A review. *J Clin Oncol* 1998; 6: 543-51.
6. BROADBENT A, HRUBY G, TIN M, JACKSON M, FIRTH I. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol* 2004; 71: 259-65.
7. PATCHELL, TIBBS, WALSH, DEMPSEY, MARUYAMA, KRYSZCIO ET AL. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
8. SANGHAVI S, MIRANPURI S, CHAPPELL R, BUATTI J, SNEED P, SUH J ET AL. Radiosurgery for patients with brain metastases: A multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 51: 426-34.
9. BREM S, PANATIL J. An era of rapid advancement: Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005; 57(5 Suppl): S5-9; discussion S1-4.
10. LORENZONI J, DEVRIENDT D, MASSAGER N, DAVID P, RUIZ S, VANDERLINDEN B ET AL. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Phys* 2004; 60: 218-24.
11. AOYAMA H, SHIRATO H, TAGO M, NAKAGAWA K, TOYODA T, HATANO K ET AL. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483-91.
12. O'NEILL B, ITURRIA N, LINK M, POLLOCK B, BALLMAN K, O'FALLON J. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 55: 1169-76.
13. REGINE WF, ROGOZINSKA A, KRYSZCIO RJ, TIBBS PA, YOUNG AB, PATCHELL RA. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 505-9.
14. SCHACKERT G, STEINMETZ A, MEIER U, SOBOTTKA SB. Surgical management of single and multiple brain metastases: results of a retrospective study. *Onkologie* 2001; 24: 246-55.
15. LOVO E, TORREALBA G, VILLANUEVA G, GEIMAN R, TAGLE P. Metástasis cerebral y sobrevida. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 190-4.
16. NUSSBAUM ES, DJALILIAN HR, CHO KH, HALL WA. Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781-8.
17. DELANTREE JY, KROL G, THALER HT, POSNER JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
18. SCHOUTEN LJ, RUTTEN J, HUVENEERS HA, TWINSTR A. Incidence of brain metastases in a cohort of patient with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
19. ROBERT J, ALLEN K, STEVEN B, EDMOND A. Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery* 2005; 57(5 Suppl): S10-23; discussion S1-4.
20. RADES D, BOHLEN G, PLUEMER A, BENIGNA T, HANSENS P, DUNST J, SCHILD S. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007; 109: 2515-21.
21. GASPAR L, SCOTT C, ROTMAN M, ASBELL S, PHILLIPS T, WASSERMAN T ET AL. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognosis factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745-51.
22. WELTMAN E, SALVAJOL IV, BRANDT RA, HANRIOT R, PRISCO FE, CRUZ JC ET AL. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 1155-61.
23. WRONSKI M, ARBIT E, MCCORNICK B. Surgical treatment of 70 patient with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1746-54.
24. RUMANA CS, HESS KR, SHI WM, SAWAYA R. Metastatic brain tumor with dural extension. *J Neurosurgery* 1998; 89: 552-8.
25. HALL WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesion. *Cancer* 1998; 82: 1749-55.
26. METHA M, NOYES W, CRAIG B, LAMOND J, AUCHTER R, FRENCH M ET AL. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs resection for single-brain metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 445-54.
27. RUTIGLIANO M, LUNSFORD L, KONDIOLKA D, STRAUSS M, KHANNA V, GREEN M. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery* 1995; 37: 445-55.
28. MEHTA M, TSAO MN, WHELAN TJ ET AL. The American Society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 37-46.
29. ANDREWS DW, SCOTT CHB, SPERDUTO PW, FLANDERS A, GASPAR L, SCHELL C ET AL. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *The Lancet* 2004; 363: 1665-72.