

# Enfoque diagnóstico y terapéutico de las metástasis cerebrales

Camilo E. Fadul

## INTRODUCCION

Las metástasis cerebrales intraparenquimatosas son las complicaciones neurológicas más frecuentes del cáncer sistémico. En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se diagnostican metástasis cerebrales en aproximadamente el 2% de los pacientes que consultan. Al prolongar la sobrevivencia de los pacientes con nuevas y mejores formas de tratamiento, la incidencia de metástasis cerebrales aumenta.

Los tumores primarios que con mayor frecuencia son el origen de metástasis cerebrales varían de acuerdo con su prevalencia en el lugar de donde proviene la serie pero; en general, son neoplasias primarias o metastásicas de pulmón. El carcinoma de seno ocupa el segundo lugar en frecuencia. Cualquier neoplasia puede dar siembras al cerebro, incluyendo las de tracto gastrointestinal y cuello uterino que son tan frecuentes en nuestro país.

En esta revisión vamos a enfocar tres aspectos de las metástasis cerebrales: 1. Biología tumoral y clínica; 2.

Diagnóstico, y 3. Enfoque terapéutico racional de acuerdo con los conocimientos actuales.

## Biología tumoral

Las metástasis cerebrales se originan en émbolos tumorales que viajan por vía hematogena. Las metástasis cerebrales pueden tener cualquier localización pero su distribución es proporcional al volumen y la suplencia vascular de cada región. Los tumores de pelvis y tracto gastrointestinal se localizan con mayor frecuencia en la fosa posterior. El límite entre la sustancia gris y la blanca es el sitio más comprometido. Entre el 50 y el 60% de las metástasis cerebrales son múltiples. Entre nosotros encontramos que el 65% de los pacientes tienen metástasis cerebrales múltiples en la escanografía.

## Clínica

Los síntomas y signos de las metástasis cerebrales están relacionados con la destrucción e irritación que ocasionan sobre el tejido sano y con la hipertensión intracraneana por edema, masa tumoral e hidrocefalia obstructiva. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es menor de 6 meses en el 80% de los

---

Dr. Camilo E. Fadul: Jefe Grupo de Neurología, Instituto Nacional de Cancerología, Especialista Asociado, Servicio de Neurología, Hospital Militar Central.

pacientes. La queja más frecuente es cefalea, que suele preceder a otros síntomas. Los síntomas neurológicos focales son lentamente progresivos; en ocasiones el paciente no los percibe y son un hallazgo al examen. La sintomatología está relacionada con la localización de la lesión y es multifocal cuando existen varias lesiones. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen convulsiones como primera manifestación de metástasis cerebrales; son más frecuentes con lesiones que se localizan en la corteza como el melanoma. Las metástasis localizadas en el cerebelo pueden ser difíciles de diagnosticar ya que el cuadro clínico es inespecífico, caracterizado por cefalea e inestabilidad en la marcha.

Hay formas de presentación poco usual. La hemorragia intratumoral puede producir un trastorno neurológico de inicio súbito. Las metástasis que tienden a sangrar son las más vascularizadas: el melanoma, el coriocarcinoma y el hipernefoma. Las lesiones múltiples pueden ocasionar un cuadro confusional sin signos focales.

### Diagnóstico

La escanografía cerebral es el método ideal para detectar en forma temprana y precisa lesiones metastásicas en pacientes con cáncer. Usualmente se observan múltiples lesiones hipodensas que toman el medio de contraste. Hay marcado edema digitiforme perilesional fuera de proporción al tamaño de la metástasis. Las metástasis con calcificaciones son raras; ocurren en pacientes con sarcoma osteogénico. La presencia de múltiples lesiones es muy sugestiva de metástasis, sin embargo, se debe considerar que se puede tratar de otras entidades como abscesos, cisticercosis o gliomas multicéntricos. Al administrar el doble de la dosis regular de medio de contraste se visualizan lesiones que no se observaban en el estudio inicial.

Las imágenes por resonancia magnética (RM) pueden detectar lesiones metastásicas que no se observan en la escanografía. La RM es más útil para el diagnóstico de metástasis cerebrales en la fosa posterior que la escanografía por el artificio óseo. El empleo de medio de contraste intravenoso (gadolinio) mejora la sensibilidad de la RM.

La gamagrafía cerebral tiene una menor sensibilidad y especificidad que la escanografía, aunque es útil cuando no se dispone de otro método de diagnóstico. La radiografía de tórax se debe realizar en todo paciente con metástasis cerebrales, ya que ayuda a determinar la extensión de la enfermedad y la etiología cuando el tumor primario es desconocido.

### Tratamiento

El tratamiento actual de las metástasis cerebrales dista de ser curativo; se consideran como un factor de mal pronóstico, siendo con frecuencia la causa de muerte.

Independientemente del tratamiento que se administre, hay diferencias significativas en la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales, posiblemente debido a diferencias en la agresividad y la rapidez de crecimiento de la lesión. El tratamiento y la evolución varían de acuerdo con la histología del tumor primario, la extensión del cáncer, el número y la localización de las metástasis cerebrales y el estado funcional e inmunológico del paciente. Los esteroides, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son las modalidades de tratamiento disponibles.

**Esteroides.** La mediana de la supervivencia sin tratamiento es de un mes, que se prolonga a dos con el uso de esteroides. Los esteroides se deben administrar 48 a 72 horas antes de iniciar la RT cuando las lesiones están localizadas en la fosa posterior o antes de la cirugía. La RT aumenta el edema perilesional con deterioro del estado neurológico, lo que se evita con los esteroides.

**Cirugía.** Existen numerosos estudios que tratan de determinar las indicaciones de cirugía en el manejo de las metástasis cerebrales, pero todos habían sido retrospectivos. El único estudio prospectivo al azar, aunque es pequeño, sugiere que la extirpación quirúrgica de la metástasis cerebral única seguida por RT prolonga y mejora la calidad de la supervivencia y disminuye la posibilidad de recurrencia cerebral y de muerte por causa neurológica. Las indicaciones para cirugía son: lesión única confirmada por escanografía con doble infusión de medio de contraste o RM, expectativa de vida mayor de 6 meses, ausencia de compromiso leptomeníngeo, enfermedad primaria controlada y sin evidencia de compromiso metastásico fuera del cerebral. Pacientes con lesiones múltiples sin diagnóstico previo de cáncer y aquellos en los que no sea posible hacer diagnóstico histológico de otra forma, también serían candidatos para cirugía. Siguiendo estos parámetros, menos del 10% de los pacientes con metástasis cerebrales tendrían una indicación quirúrgica.

**Radioterapia.** La administración de RT a todo el encéfalo, prolonga la mediana de la supervivencia a cuatro meses y mejora los síntomas neurológicos en un 60 a 70% de los pacientes, aunque la dosis y el fraccionamiento ideal no se han establecido. Gelber y cols, concluyen que la dosis total de RT no parece tener influencia en la supervivencia. Algunos sugieren que entre mayor sea la dosis total de radiación más se prolonga la supervivencia, pero los sobrevivientes, a largo plazo, tienen evidencia de severa neurotoxicidad. En el tratamiento de la metástasis solitaria no se ha determinado si el tratamiento holoencefálico es mejor que la RT focal sobre la lesión. La administración de RT en combinación con metronidazol, un radiosensibilizador, no demostró ningún beneficio cuando se comparó a solo RT.

**Quimioterapia.** Un alto porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales fallece por progresión de la enfer-

medad sistémica. La quimioterapia es útil cuando está indicada para el control extraneural del tumor primario. Las metástasis cerebrales de algunos tumores sensibles a la quimioterapia, como los tumores de células germinales, responden a esta forma de tratamiento.

**Recurrencia.** Hay varias opciones que se pueden ofrecer al paciente con metástasis cerebrales recurrentes: cirugía, radiocirugía, radioterapia, quimioterapia y braquiterapia. A los pacientes a quienes no se puede ofrecer más tratamiento, la terapia con esteroides proporciona una paliación significativa al mejorar la cefalea y otros síntomas neurológicos.

#### BIBLIOGRAFIA

- Borgelt B, Gerber R, Larson M, et al.** Ultrarapid high dose irradiation for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the RTOG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; **7**: 1633-1638.
- Byrne TN, Cascini TL, Posner JB.** Brain metastases from melanoma. *J Neurooncol* 1983; **1**: 313-317.
- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB.** Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; **7**: 529-541.
- Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, et al.** Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1988; **14**: 455-459.
- Council on Scientific Affairs.** Magnetic resonance imaging of the central nervous system. *JAMA* 1988; **259**: 1211-1222.
- Danziger J, Wallace S, Handel SF, DeSantos LA.** Metastatic osteogenic sarcoma of the brain. *Cancer* 1976; **43**: 115-120.
- DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, et al.** The role of postoperative radiotherapy after resection of brain metastases. *Neurosurgery* 1989; **24**: 798-805.
- DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB.** Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; **39**: 789-796.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB.** Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; **45**: 741-744.
- DeViri E, Schachner A, Shalit M, Levy MJ.** Carcinoma of lung with a solitary brain metastasis: surgical management and review of the literature. *Cancer* 1983; **52**: 1507-1509.
- Eapen L, Vachet M, Catton G, et al.** Brain metastases with an unknown primary: a clinical perspective. *J Neurooncol* 1988; **6**: 31-35.
- Ehrencranz JRL, Posner JB.** Adrenocortico-steroid hormones. In: Weiss L, Gilbert HA, Posner JB, eds. *Brain Metastases*. Boston: GK Hall; 1980.
- España P, Chang P, Wiernik PK.** Increased incidence of brain metastases in sarcoma patients. *Cancer* 1980; **45**: 377-380.
- Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, et al.** Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment of metastatic cancer to brain. *J Neurooncol* 1984; **2**: 325-330.
- Fadul C, Misulis KE, Wiley RG.** Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 1987; **5**: 1107-1115.
- Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, et al.** Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? *J Clin Oncol* 1990; **8**: 209-214.
- Gelber RD, Larson M, Borgelt BB.** Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981; **48**: 1749-1753.
- Hendrickson FR.** The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 1977; **2**: 165-168.
- Henson RA, Urich H.** Cancer and the nervous system. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1982.
- Kamby C, Soerensen PS.** Characteristics of patients with short and long survivals after detection of intracranial metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 1988; **6**: 37-15.
- Leibel SA, Sheline GE.** Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 1987; **66**: 1-22.
- Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al.** The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 576-582.
- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A.** The management of brain metastases in germ cell tumors. *Cancer* 1982; **49**: 12-18.
- Mahaley MS.** Commentary on diagnosis and surgical management of metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 1987; **4**: 191-193.
- Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al.** The treatment of single brain metastases from non-oat cell lung carcinoma: surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 1986; **58**: 641-649.
- Mandybur TI.** Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977; **27**: 650-655.
- Nugent JL, Berkowitz RS, Griffiths CT.** CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; **44**: 1885-1893.
- Obbens EAMT, Feun LG.** Treatment options for recurrent brain metastases. *Can Bull* 1986; **3**: 45-48.
- Patchell RA, Posner JB.** Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985; **3**: 729-750.
- Patchell RA, Cirrincione C, Thaler HT, et al.** Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 1986; **36**: 447-453.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al.** A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; **322**: 494-500.
- Posner JB, Chernik NL.** Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978; **19**: 579-592.
- Posner JB.** Surgery for metastases of the brain. *N Engl J Med* 1990; **322**: 544-545.
- Ransohoff J.** Surgical management of metastatic tumors. *Semin Oncol* 1975; **2**: 21-27.
- Sheline GE, Brady LW.** Radiation therapy for brain metastases. *J Neurooncol* 1987; **4**: 219-225.
- Sundaesan N, Galicich JH.** Surgical treatment of brain metastases with clinical and computerized tomography evaluation. *Cancer* 1985; **46**: 2587-2589.
- Sundaesan N, Galicich JH, Beattie EJ.** Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* 1983; **58**: 666-671.
- Sundaesan N, Galicich JH, Deck MDF, Tomita T.** Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery* 1981; **8**: 329-333.
- Sze G, Shin J, Krol G, et al.** Intraparenchymal brain metastases: MR imaging versus contrast-enhanced CT. *Radiology* 1988; **168**: 187-199.
- White KT, Fleming TR, Laws ER.** Single metastases to the brain: surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1981; **56**: 424-428.
- Young DF, Posner JB, Chu FCH, et al.** Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: result and complications. *Cancer* 1974; **34**: 1069-1076.
- Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al.** Intracerebral metastases in solid tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; **384**: 384-394.