

# Importancia de la detección de metástasis cerebrales en pacientes con carcinomas en estadios avanzados

Juan Matus-Santos,\* Daniel Motola-Kuba\*

### RESUMEN

La metástasis a nivel del sistema nervioso central ha demostrado disminuir de forma importante el pronóstico de supervivencia de los pacientes con cáncer. Los principales carcinomas que desarrollan metástasis a nivel del sistema nervioso central son los tumores de pulmón, riñón, mama, melanoma y cáncer colorrectal. En este artículo se presenta una revisión de la importancia de la metástasis a nivel del sistema nervioso central en el diagnóstico o durante la evolución de una neoplasia maligna.

**Palabras clave.** Cáncer. Metástasis cerebral. Sistema nervioso central.

### ABSTRACT

Central nervous system metastases in cancer patients have demonstrated to diminish survival prognosis. Central nervous system metastases are developed primary from lung, renal, breast, melanoma and colorectal cancer. In this review we describe the importance of central nervous system metastasis in patients with cancer.

**Key words.** Cancer. Cerebral metastases. Central nervous system.

### EPIDEMIOLOGÍA

En personas adultas los tumores malignos que afectan principalmente el cerebro son las lesiones metastásicas. Alrededor de 10 a 30% de pacientes diagnosticados con tumores malignos presentan metástasis al sistema nervioso central (SNC) y de éstos, de 8 a 10% tienen síntomas neurológicos secundarios.<sup>1</sup>

En Estados Unidos se estiman 200,000 casos anuales<sup>2</sup> de enfermedad metastásica al SNC.

La incidencia de metástasis cerebral ha aumentado en los últimos años, tal vez debido a factores como la baja concentración a nivel de SNC de la mayoría de los medicamentos citotóxicos, la elevada sensibilidad de la resonancia magnética (IRM) para detectar lesiones pequeñas y una mayor supervivencia debido a mejores tratamientos sistémicos.<sup>3</sup>

A pesar de los adelantos tecnológicos en el diagnóstico y en las estrategias terapéuticas en los últimos años, la mediana de supervivencia en pacientes con metástasis al SNC es en general menor a un año.<sup>1,4</sup>

En adultos los sitios primarios de tumores malignos responsables de metástasis cerebrales son: pulmón (16-20%), riñón (7-10%), mama (5%), melanoma (7-43%)<sup>5</sup> y cáncer colorrectal (1-3%).<sup>6-9</sup>

El melanoma maligno es considerado el tumor que con mayor frecuencia desarrolla metástasis al SNC.<sup>10</sup> En series de casos que incluyen información de autopsias de pacientes con diagnóstico de carcinomas metastásicos, y neurológicamente asintomáticos, se reporta una incidencia de hasta 74%<sup>5</sup> de metástasis al SNC en melanoma maligno, 64% en cáncer de pulmón y 21% en cáncer de mama.<sup>11</sup> Sin embargo, no existe un consenso respecto a los métodos de detección de metástasis intracraneales en los pacientes con tumores malignos avanzados, neurológicamente asintomáticos, durante la determinación del estadio de manera inicial.<sup>1</sup>

La raza es un factor de riesgo importante en el desarrollo de metástasis a SNC. Se ha demostrado que mujeres afro-americanas con cáncer de mama tienen más riesgo de metástasis cerebrales que mujeres caucásicas con el mismo diagnóstico. También los hombres afro-ameri-

\*Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio, Hospital Médica Sur.

Correspondencia:

**Dr. Daniel Motola-Kuba**

Especialista en Oncología Médica. Centro Oncológico Diana Laura Riojas de Colosio, Hospital Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D.F. Tel.: 5424-7282. Fax: 5424-7210

Correo electrónico: danielmotola@yahoo.com.mx

canos con cáncer de pulmón tienen mayor riesgo que los hombres caucásicos.<sup>8</sup>

El principal mecanismo por el cual se presentan las metástasis al SNC es la diseminación por vía hematogénea. Se reporta la siguiente frecuencia en cuanto a localización: hemisferios cerebrales 80%, cerebelo 15% y tronco cerebral 5%.<sup>12</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Los pacientes que presentan metástasis al SNC tienen manifestaciones clínicas diferentes y éstas dependen de la localización de las metástasis o del edema secundario.

Las causas de los síntomas son predominantemente por edema producido por las lesiones metastásicas, y con menor frecuencia por hemorragia intratumoral, hidrocefalia o émbolos tumorales.

En pacientes con neoplasias malignas en etapas avanzadas y presencia de síntomas neurológicos como cefalea y alteraciones mentales, las causas más frecuentes de éstos son: metástasis a SNC (15.9%); encefalopatía metabólica (10.2%) y dolor por metástasis óseas craneales (9.9%).<sup>13</sup>

La mayoría de pacientes con cefalea secundaria a metástasis en SNC tiene una localización frontal, incrementa con maniobras que incrementan la presión intratorácica como tos, estornudos y la maniobra de Valsalva; habitualmente se acompaña de náuseas y vómito, exploración neurológica anormal y exacerbación con cambios de posición.<sup>14</sup>

El deterioro focal de funciones neurológicas se presenta en 20 a 40% de los pacientes. La disfunción cognitiva se reporta en 30 a 35% de los pacientes e incluye alteraciones de la memoria, del humor o de la personalidad.

La presencia de crisis convulsivas no es frecuente en pacientes con metástasis en SNC; sin embargo, puede ser el síntoma principal hasta en 10 a 20% de los pacientes y son exclusivas a la presencia de enfermedad supratentorial.<sup>15,16</sup>

En 5 a 10% de los pacientes se presentan accidentes vasculares cerebrales, generalmente de origen hemorrágico aunque también existe el riesgo de eventos isquémicos secundarios al estado de hipercoagulabilidad, invasión o compresión de una arteria por el tumor o por embolización de células tumorales. Los melanomas, coriocarcinomas, carcinoma renal y tiroides tienen mayor tendencia a producir metástasis hemorrágicas.<sup>17</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en lesiones del SNC debe incluir neoplasias malignas primarias del SNC, procesos

infecciosos, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades desmielinizantes, fenómenos paraneoplásicos, eventos vasculares cerebrales (isquémicos o hemorrágicos) y necrosis por radiación secundaria al tratamiento.

## Diagnóstico

Las características radiográficas que pudieran ayudar a diferenciar las metástasis cerebrales de otras lesiones del SNC son la presencia de múltiples lesiones, localización en la unión de la materia gris y blanca, márgenes circunscritos y amplias zonas de edema perilesional.<sup>18</sup>

Los estudios útiles en el diagnóstico se describen a continuación.

- La imagen por resonancia magnética con gadolinio se considera el método de elección para el diagnóstico de lesiones metastásicas en el SNC, provee excelentes detalles anatómicos, es altamente sensible para determinar el tamaño y la localización de tumores en el SNC, así como para reconocer cambios secundarios como edema, hemorragia, necrosis efecto de masa y signos de hipertensión intracraneal.<sup>1</sup> Su mayor utilidad se aprecia en el diagnóstico de lesiones únicas o múltiples (mayor sensibilidad que la TAC, tomografía axial computarizada),<sup>1</sup> localizadas en fosa posterior y en corteza; para las lesiones < 5 mm la IRM con gadolinio detecta dos a tres veces más lesiones que la TAC contrastada.<sup>1,19-21</sup>
- La TAC es ampliamente utilizada, ya que es un método accesible y de bajo costo; sin embargo, la IRM y la TAC tienen baja especificidad para diferenciar enfermedad neoplásica de procesos inflamatorios, infecciosos, vasculares o inducidos por el tratamiento, como necrosis por radiación que con frecuencia se reporta posterior a la quimiorradiación y cirugía por estereotaxia.<sup>1,4,19</sup>
- La tomografía por emisión de positrones, debido a su capacidad de combinar información anatómica y metabólica, ha incrementado la eficacia en el diagnóstico y localización de las lesiones en oncología.

En un estudio de 48 pacientes con cáncer de pulmón y metástasis cerebrales se encontró una diferencia en la captación de fluorodeoxiglucosa de acuerdo con el tipo histopatológico del tumor primario. El cáncer de pulmón de células pequeñas fue asociado con mayor frecuencia a metástasis hipermetabólicas en el SNC que en el cáncer de pulmón de células pequeñas (80 vs. 26.7%,  $p \leq 0.01$ ).<sup>22</sup>

En la enfermedad metastásica múltiple a nivel de SNC, cuando ya se tiene el conocimiento y diagnóstico de un tumor primario, no se requiere realización de biopsia. La realización de una biopsia toma importancia al tratarse de una lesión única, ya que hasta 11% de los pacientes pudieran presentar otra etiología.<sup>23</sup>

### Número de metástasis

Respecto al número de lesiones, es importante la cantidad y extensión de las mismas, ya que la estrategia de tratamiento depende de estas características.<sup>18,20</sup> De acuerdo con lo reportado en la literatura, 51% de las lesiones son multifocales, la afección de la fosa posterior se reportó en 50% de los pacientes cuando los tumores primarios son gastrointestinales o pélvicos (ej. próstata y útero), y una afección de hasta 10% con primarios de otras localizaciones.<sup>12</sup>

El carcinoma de pulmón, melanoma y el carcinoma de primario desconocido representan los tumores que frecuentemente promueven lesiones múltiples; mientras que

mama, tumores abdominales y pélvicos promueven frecuentemente lesiones únicas.<sup>12</sup>

### FACTORES PRONÓSTICOS

Para el tratamiento de pacientes con metástasis al SNC se requiere de una evaluación de factores pronósticos con la finalidad de maximizar la supervivencia, mejorar la función neurológica y evitar tratamientos innecesarios.<sup>24</sup>

Las variables que determinan la supervivencia son la edad, el estado funcional [Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) o índice de Karnofsky] (Tabla 1), número de metástasis al SNC (únicas o múltiples), tipo de tumor primario y actividad sistémica del tumor primario (controlado o incontrolado).<sup>25,26</sup> De éstos, el estado funcional y el régimen del tratamiento empleado han demostrado ser los mayores determinantes de supervivencia. El tiempo del diagnóstico de tumor primario al desarrollo de metástasis al SNC tiene un valor pronóstico, particularmente para mama y melanoma.

**Tabla 1.** Índice de Karnofsky y ECOG.

Valor Karnofsky	Nivel de capacidad funcional	ECOG	Nivel de la capacidad funcional
100	Normal	0	Normal, en plena actividad.
90	Capaz de llevar una actividad normal, signos o síntomas menores de la enfermedad.	1	Síntomas ligeros, por lo que es incapaz de trabajos arduos, capaz de trabajar ligero.
80	Capaz de llevar una actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de la enfermedad.		
70	Autocuidado, incapaz de llevar una actividad normal o hacer un trabajo activo.	2	En cama menos de 50% del día, no puede trabajar, pero se cuida por sí mismo.
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender a la mayoría de las necesidades propias.		
50	Requiere considerable asistencia y atención médica frecuente	3	En cama más de 50% del día, requiere de cuidado personal limitado.
40	Discapacidad, requiere cuidados y asistencia especiales.		
30	Con discapacidad grave, hospitalización indicada, aunque la muerte no es inminente.	4	Postrado en cama 100% del día, requiere de ayuda para las actividades de la vida diaria.
20	Muy enfermo; necesaria la hospitalización, es necesario el tratamiento de soporte.		
10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente.		
0	Falleció	5	Falleció

**Tabla 2.** Grupos pronósticos después del tratamiento paliativo de las metástasis cerebrales mediante el análisis de particiones recursivas.

Clase	Factores pronósticos	Mediana de supervivencia (meses)
1	IK $\geq$ 70% y edad < 65 años Control del primario Sin metástasis extra-craneales	7.1
2	IK $\geq$ 70 y edad $\geq$ 65 o no control del primario o metástasis extra craneales	4.2
3	IK < 70 %	2.3

IK: índice Karnofsky.

Entre mayor sea el tiempo entre el tratamiento y la recurrencia a nivel cerebral, el pronóstico será mejor.<sup>26,27</sup>

En pacientes en los cuales el tratamiento paliativo se basa únicamente en un mejor cuidado de soporte y corticoesteroides, la supervivencia global aproximada es de uno a dos meses. Cuando se indica radioterapia a cráneo total en estos pacientes, la supervivencia incrementa de forma importante.<sup>24</sup>

En un estudio realizado por el Grupo Oncológico de Radioterapia (RTOG, por sus siglas en inglés), el cual incluyó información de 1,200 pacientes con metástasis cerebral tratados con radioterapia a cráneo total, se demostró que la presencia de diversos factores pronóstico afecta de forma importante el tiempo de supervivencia global; de esta manera, se clasificaron los pacientes en tres grupos (Tabla 2).<sup>25</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica al SNC comprende estrategias de mejor cuidado de soporte y tratamiento específico del tumor. Con esto, se intentan prevenir complicaciones (ej. convulsiones, edema cerebral) y, a su vez, daño secundario.<sup>18</sup>

El tratamiento específico incluye diversas estrategias como resección quirúrgica, radioterapia a cráneo total, radiocirugía o quimioterapia (monodroga o combinaciones).<sup>18,24</sup>

En los pacientes con buen pronóstico el tratamiento se enfoca en la erradicación o control de las metástasis cerebrales, que implican la resección quirúrgica y varias formas de radioterapia (ej., radioterapia a cráneo total o radiocirugía por estereotaxia). Por otro lado, en pacientes

con mal pronóstico el tratamiento preeminente se enfoca al control de síntomas, así como al mantenimiento de las funciones neurológicas tanto como sea posible.

Ya que la mayoría de los pacientes con metástasis al SNC tiene enfermedad sistémica, pueden requerir tratamiento sistémico como una parte del tratamiento integral de su padecimiento.

## RECOMENDACIONES ACTUALES DE ESCRUTINIO AL DIAGNÓSTICO

Las guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), así como la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN, por sus siglas en inglés) recomiendan lo siguiente.

### Cáncer de pulmón

En caso de hallazgos neurológicos anormales durante la exploración física,<sup>28</sup> en el cáncer de pulmón de células no pequeñas se recomienda realizar IRM del cerebro porque es más sensible que la TAC.

De la misma manera en las guías de ESMO y NCCN, en el cáncer de pulmón de células pequeñas se recomienda realizar IRM en casos de enfermedad temprana y cuando los pacientes vayan a recibir tratamiento con intento curativo a base de quimiorradioterapia concomitante, así como en pacientes con síntomas neurológicos.<sup>29</sup>

### Riñón

En el carcinoma de células renales sólo se indican estudios de imagen a nivel del SNC en caso de enfermedad metastásica al diagnóstico y de presencia de sintomatología neurológica.<sup>30</sup>

### Mama

En el caso de enfermedad metastásica ESMO recomienda realizar TAC y/o IRM del SNC en caso de síntomas.<sup>31,32</sup> Las guías de NCCN no especifican conducta alguna respecto a enfermedad invasiva.<sup>33</sup>

### Melanoma y colon

De igual forma que en el carcinoma de células renales, no existe una recomendación específica por parte de las guías de ESMO para melanoma y colon.<sup>34,35</sup> La recomendación de NCCN respecto al melanoma se refiere a que para estadios II a III se deben realizar estudios

respecto a la presencia de signos específicos, y para los pacientes en estadio IV se recomienda IRM como parte del abordaje inicial.<sup>36</sup>

## CONCLUSIÓN

La presencia de metástasis al SNC en pacientes con tumores malignos, ya sea al diagnóstico o durante la evolución del padecimiento, ha demostrado disminuir de forma importante el pronóstico de supervivencia. La detección oportuna de metástasis, así como el tratamiento temprano, aumentan de manera importante la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

## ABREVIATURAS

- **SNC:** sistema nervioso central.
- **IRM:** imagen por resonancia magnética.
- **TAC:** tomografía axial computarizada.
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.
- **RTOG:** Radiation Therapy Oncology Group.
- **ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica.
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network.

## REFERENCIAS

1. Waerzeggers Y, Rahbar K, Riemann B, Weckesser M, Schafers M, Hesselmann V, Niederstadt T, et al. PET in the diagnosis and management of patients with brain metastasis: current role and future perspectives. *Cancer Biomark* 2010; 7: 219-33.
2. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005; 75: 5-14.
3. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 337-44.
4. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468-81.
5. Salvati M, Frati A, D'Elia A, Pescatori L, Piccirilli M, Pietrantonio A, Fazi M, et al. Single brain metastases from melanoma: remarks on a series of 84 patients. *Neurosurgical review* 2011.
6. WMc DAJLM. Metastatic Cancer to the Brain. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: ed. H.R.s. Devita; 2008.
7. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 108-13.
8. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneaun FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865-72.
9. Schouten LJ, Rutten J, Huvencers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
10. Amer MH, Al-Sarraf M, Baker LH, Vaitkevicius VK. Malignant melanoma and central nervous system metastases: incidence, diagnosis, treatment and survival. *Cancer* 1978; 42: 660-8.
11. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurologic clinics* 2003; 21: 1-23, vii.
12. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
13. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31: 268-73.
14. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43: 1678-83.
15. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1621-4.
16. Coia LR, Aaronson N, Linggood R, Loeffler J, Priestman TJ. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 223-7.
17. Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3: 591-9.
18. DeVita DVTL, T, Principles & Practice of Oncology. Vol. 2. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
19. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 785-91.
20. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs. contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 293-300.
21. Schaefer PW, Budzik RF Jr., Gonzalez RG. Imaging of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 393-423.
22. Lee HY, Chung JK, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, Jung HW, Lee MC. Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 281-6.
23. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kriscio RJ, Markesbery WR, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
24. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-98.
25. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, 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.
26. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
27. Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, et al. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293-300.
28. D'Addario G, Fruh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v116-v119.
29. Sorensen M, Pijls-Johannesma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v120-v125.
30. Escudier B, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v137-v139.

31. Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v15-v19.
32. Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl. 6): vi25-vi30.
33. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Erban JK, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 136-222.
34. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v194-V197.
35. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl. 5): v70-v77.
36. Coit DG, Andtbacka R, Bichakjian CK, Dilawari RA, Dimaio D, Guild V, Halpern AC, et al. Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 250-75.