

Actualización del manejo de metástasis encefálicas

Gustavo Zomosa R.⁽¹⁾, Lucas González J.⁽²⁾, Gonzalo Miranda G.⁽³⁾, María Fernanda Galleguillos E.⁽³⁾, Anita Arellano A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾*Servicio de Neurocirugía, Depto. de Neurología y Neurocirugía, HCUCH.*

⁽²⁾*Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

⁽³⁾*Centro de Imagenología, HCUCH.*

⁽⁴⁾*Depto. de Neurología y Neurocirugía, HCUCH.*

SUMMARY

Brain metastases represent a critical stage of oncological disease and its frequency is increasing over the recent years. The treatment of brain metastases has moved from a conservative approach to an active management that should be individualized for each patient: in case of single brain metastasis, surgery or radiosurgery should be considered as first option of treatment; in case of multiple lesions, whole-brain radiotherapy is the standard of care. The aim of this review is to present general aspects including new approaches in management of patients with brain metastases.

Fecha recepción: septiembre 2018 | Fecha aceptación: septiembre 2018

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cerebrales (MC) son la principal complicación neurológica directa del cáncer. Las MC son los tumores intracraneales más frecuentes en los adultos; diez veces más frecuentes que las neoplasias cerebrales primarias⁽¹⁾ y se caracterizan por plantearse una terapia paliativa, lo que actualmente ha ido evolucionando hacia una terapia activa como el tratamiento quirúrgico o radiocirugía y lo que ha significado un mejor pronósti-

co; sin embargo, el número de trabajos publicados acerca de esta patología es sólo un 25% respecto de las publicaciones sobre tumores cerebrales primarios como los gliomas⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y LOCAL

Las metástasis al sistema nervioso central (SNC) son comunes, afectando hasta el 30% de los pacientes con cáncer⁽³⁾. La incidencia varía entre 8,3 y 14,3 por 100.000⁽⁴⁾.

En Chile no existe un registro nacional de tumores cerebrales, por lo que la incidencia real de estos se desconoce. Según la información disponible, basada en datos de egresos hospitalarios y de mortalidad, la mortalidad por “tumor maligno de las meninges, encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central”, que incluiría a las MC, en 1997 era de 1,2 por 100.000 habitantes, aumentando en el año 2013 hasta 2,6 por 100.000 habitantes. La mortalidad asociada aumenta con la edad hasta ser de 17,2 por 100.000 habitantes de 80 y más años⁽⁵⁾.

La frecuencia del tumor primario como origen de las MC se aprecia en la Tabla 1, destacando claramente el cáncer pulmonar y siguiendo con porcentajes menores, el de mama y el melanoma.

FISIOPATOLOGÍA

Para que se produzcan las metástasis de tumores sólidos a SNC se requieren varios procesos: el escape de células tumorales desde el tumor primario, degradación de la matriz extracelular, intravasación a los vasos sanguíneos, sobrevivencia de células tumorales durante la diseminación hematogena, migración a la circulación cerebral, extravasación al parénquima cerebral, luego proliferación y sobrevivencia de las células tumorales en el microambiente cerebral, pudiendo permanecer en estado de latencia por períodos prolongados de tiempo, con procesos de neovascularización, por inducción de factores de crecimiento vascular endotelial^(6,7). La llegada por vía hematogena explica la distribución topográfica de las metástasis; el 80% se localiza en los hemisferios, especialmente en el territorio de la arterias cerebral media y cerebral posterior (Tabla 2)^(8,9).

Las MC se ubican especialmente a nivel de la unión de la sustancia blanca y la sustancia gris debido al cambio repentino del tamaño de los vasos o a la forma espiralada de los vasos que a este nivel

actúan como una trampa a las células cancerígenas⁽¹⁰⁾. Otro mecanismo implicado es la siembra del cáncer por extensión directa a las meninges adyacentes a la base de cráneo, mecanismo común en neoplasias con osteoafinidad como el cáncer de mama y el de próstata⁽¹¹⁾.

El crecimiento tumoral provoca inicialmente signos focales. En la medida en que los tumores crecen comienzan a producir hipertensión endocraneana (SHEC), por efecto de masa, edema y obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que finalmente llevará a la herniación de las estructuras encefálicas y a la muerte⁽¹²⁾.

Tabla 1. Origen del cáncer primario de metástasis cerebral*

Cáncer primario	%
Cáncer pulmonar	50
Cáncer de mama	15
Melanoma	10
Carcinoma de células renales	5
Otros (incluye cáncer colorrectal, tiroideo, primario desconocido y otros)	20

*Adaptado de: Ellison D, Love S, Chimelli LM, Harding B, Lowe J, Vinters H V et al. Neoplasms that spread to the CNS. En: Neuropathology. 3rd edition. Londres: Mosby, 2012;849–56.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Existen 3 variedades de MC: tumores intraparenquimatosos, carcinomatosis leptomeníngea y metástasis miliar.

Los tumores intraparenquimatosos son la variedad más frecuente y pueden ser únicos o múltiples. El aspecto macroscópico es de lesiones demarcadas en la unión de la sustancia gris-blanca, de localización relativamente superficial, circunscrita, rodeada de edema con márgenes que comprimen a los tejidos vecinos. A nivel microscópico puede

Tabla 2. Localización encefálica de MC

Localización MC	%
Hemisferio cerebral*	80
Cerebelo	15
Tronco encefálico	5

*En orden de frecuencias descendentes: lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital. (Adaptado de: Yachnis A, Rivera-Zengotita M. Metastatic brain tumors. In: Neuropathology. 1st edition. Londres: Mosby, 2014:191-3).

existir una similitud histológica con tumor primario o bien ser indiferenciado. La mayoría de los casos muestra considerable anaplasia con focos de hemorragia, necrosis y mitosis. En general, tienden a tener bordes bien demarcados con el tejido cerebral reactivo adyacente; sin embargo, los tumores como melanomas y carcinomas pulmonares de células pequeñas metastásicos tienden a infiltrar en tejido adyacente. Los adenocarcinomas colorrectales están asociados a extensa necrosis, algunas veces con un delgado borde de tumor viable. Los tumores metastásicos que clásicamente provocan hemorragia son: melanoma, carcinoma de células renales y coriocarcinoma⁽¹³⁾.

La carcinomatosis leptomeningea es relativamente frecuente, presente en hasta el 10% de pacientes con MC⁽¹⁴⁾. Esta variedad de MC es frecuente en pacientes con cáncer primario de origen pulmonar, linfomas, leucemias, cáncer de mama y melanoma y provoca un cuadro de hidrocefalia, parálisis de nervios craneales o infiltración de raíces espinales⁽¹⁵⁾.

La metástasis miliar es muy rara y no será discutida en este documento.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El desarrollo de la MC es una de las complicaciones más devastadoras de la progresión tumoral, debido a la rigidez del compartimiento craneal y

aún pequeñas lesiones pueden tener efectos clínicos. Las MC son sintomáticas en algún momento de la historia de la enfermedad en el 67% de los pacientes⁽³⁾. Los síntomas pueden ser focales o generalizados, según la localización. Las MC son más frecuentes entre la quinta y séptima década de la vida; en un 75% de pacientes son múltiples y en más del 80% refiere el antecedente de cáncer al momento del diagnóstico (presentación metastásica), especialmente cáncer pulmonar, mama y melanoma⁽¹⁶⁾ (Tabla 1). La clínica es similar a la de otros tumores intracraneales: SHEC, crisis epiléptica, pseudodemencia y síndromes focales. Es más frecuente (20%) que al comienzo los síntomas se presenten de forma aguda (pseudovascular), debido a que las metástasis, especialmente de melanoma y riñón, pueden sangrar⁽¹⁷⁾.

La cefalea como síntoma inicial está presente en solo el 50% de los pacientes. Inicialmente es de carácter opresivo, de intensidad leve, pudiendo aumentar en los días y semanas siguientes, sumándose la aparición de signos de focalidad neurológica. Posteriormente, la cefalea progresa y empeora con la aparición de la "clásica" cefalea de los tumores cerebrales; una cefalea severa de predominio matutino y asociada a náuseas y vómitos explosivos. Pueden existir episodios aislados de cefalea severa en pacientes con SHEC de 5 a 20 minutos de duración, asociadas a náuseas, emesis, ataxia y obnubilación, con frecuencia desencadenada con maniobras de Valsalva, cambios posicionales o movimientos y que significa una abrupta elevación de la presión intracraneana (PIC) y una pérdida de regulación del tono vascular (ondas A o *plateau* de Lundberg de la PIC). Las alteraciones de conciencia están presentes en aproximadamente un tercio de los pacientes y van desde confusión al sopor o coma. Es frecuente encontrar papiledema al fondo de ojo. Las manifestaciones de aumento de presión intracraneal se pueden ir haciendo cada vez más patentes en la medida en que la enfermedad

avanza. Además pueden presentarse vómitos con o sin náuseas, provocados por la compresión sobre el tronco encefálico, acompañándose en algunos casos de sensación de mareo no vertiginosa. Los vómitos fáciles (sin náuseas) ocurren en pacientes con tumores de fosa posterior o hidrocefalo; sin embargo, no son habituales^(18,19). Las convulsiones son frecuentes, pudiendo producirse distintos tipos de crisis epilépticas⁽¹²⁾.

El 25% de los pacientes con MC fallecerá por causas neurológicas⁽²⁰⁾.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y los hallazgos al examen físico y de laboratorio orientan al diagnóstico de MC, el que posteriormente es confirmado mediante el estudio de imágenes, el cual es recomendable como pesquisa solamente en los pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas⁽²¹⁾. La tomografía computada (TC) con contraste es el examen inicial para el estudio de pacientes con déficit neurológico y sospecha de enfermedad metastásica por su alta disponibilidad, tolerancia y rapidez para diagnosticar estados patológicos

graves como hemorragia, hidrocefalia y SHEC. Si bien la TC no es lo suficientemente sensible para la detección de metástasis, los hallazgos orientan a su diagnóstico (ver Figura 1). Los hallazgos que orientan al diagnóstico de metástasis son lesiones iso o hipodensas en comparación con la sustancia gris, generalmente sin calcificaciones y marginadas por significativo edema vasogénico perilesional y con intenso realce tras la administración de medio de contraste. Su aspecto es el de tumores de ubicación en la unión sustancia gris-blanca, con edema en la sustancia blanca que se introduce de manera digitiforme en el cerebro. La RNM con uso de gadolinio es más sensible para la detección de MC, ya que detecta en alrededor del 20% más metastásis que la TC. Es útil para la mejor caracterización de las lesiones detectadas en TC para la búsqueda de metástasis en pacientes con alta sospecha y TC negativa, y para planificación del tratamiento quirúrgico⁽¹⁹⁾. Los hallazgos en RNM son usualmente lesiones bien circunscritas iso o hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2 con intenso realce tras la administración de gadolinio (ver Figura 2). Algunas metástasis, tales como el melanoma, son hiperintensas en secuencias T1 por el efecto

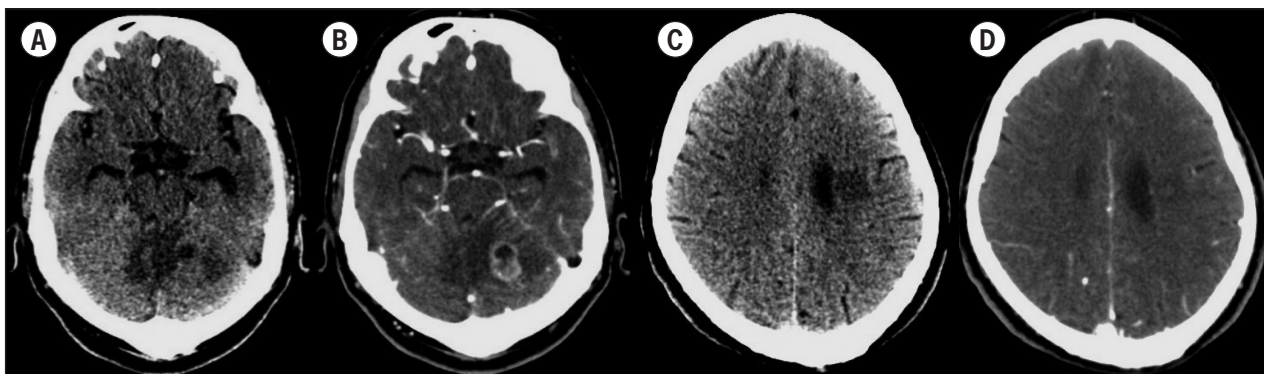


Figura 1. TC metástasis, primario cáncer pulmonar.

Lesión intraxial córtico-subcortical cerebelosa izquierda, espontáneamente hiperdensa en fase sin contraste, con centro necrótico-quístico y realce predominantemente periférico en anillo irregular. Se asocia a marcado edema vasogénico que determina importante efecto de masa, caracterizado por disminución de amplitud del espacio subaracnoideo interfolias, deformación del ventrículo cuarto ventrículo y herniación transtentorial ascendente (A, B). A nivel supratentorial se identifica otra pequeña lesión intraxial periventricular frontal posterior izquierda con realce relativamente homogéneo, marginada por edema vasogénico, que determina leve efecto de masa local (C, D). Imágenes obtenidas del Centro de Imagenología HCUCH.

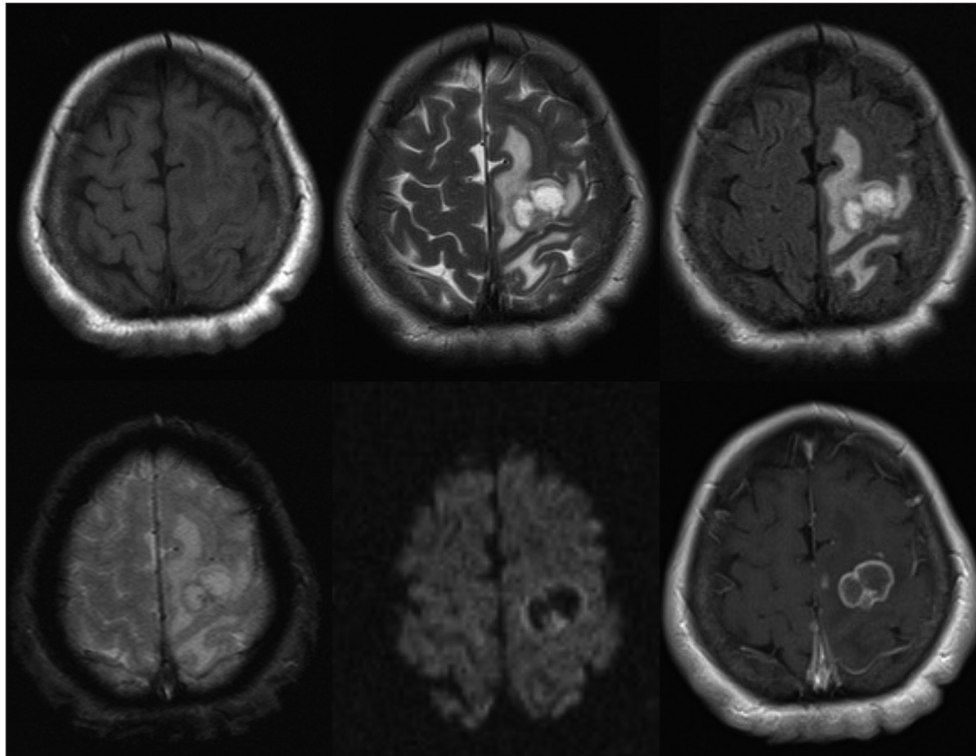


Figura 2. RNM metástasis, primario cáncer pulmonar. Lesión intraxial córtico-subcortical, comprometiendo el giro precentral izquierda. Esta es heterogénea, predominantemente isointensa en T1 e hiperintensa en T2 y FLAIR, sin áreas de susceptibilidad magnética en T2 gradiente. Presenta una pequeña área periférica y anillo de restricción a la movilidad de los protones en difusión, con captación a la administración de gadolinio. Presenta moderado edema vasogénico, generando efecto de masa caracterizado por disminución de amplitud del espacio subaracnoideo vecino. Imágenes obtenidas de Centro de Imagenología HCUCH.

paramagnético de la melanina. Las metástasis hemorrágicas también pueden presentar hiperintensidad en T1, dependiendo de la temporalidad de la hemorragia. Generalmente las áreas sólidas del tumor no restringen a la difusión, a excepción de las lesiones con componente hemorrágico o con alta celularidad. Presentan extenso edema vasogénico, desproporcional al tamaño de la lesión; sin embargo, hay algunas lesiones que pueden no tener edema significativo^(22,23).

La biopsia o resección quirúrgica está indicada para confirmar el diagnóstico, especialmente en pacientes con lesiones únicas sin diagnóstico de cáncer o enfermedad metastásica.

El diagnóstico de MC puede realizarse con neuroimágenes, pero si no hay certeza en cuanto a la etiología del tumor, el diagnóstico histológico se hace necesario, ya sea con biopsia o resección y citología de LCR en casos especiales⁽²⁴⁾.

Entre los principales diagnósticos diferenciales de estas lesiones se encuentra el glioblastoma multiforme, requiriendo en muchas oportunidades estudio dirigido con biopsia para su diagnóstico. También menos frecuentemente el linfoma primario de SNC y el absceso cerebral pueden simular una lesión metastásica en el estudio por imágenes⁽¹³⁾.

ROL DE INMUNOHISTOQUÍMICA

La inmunohistoquímica (IHQ) es útil para determinar el origen del primario si no es conocido; sin embargo, los perfiles inmunohistoquímicos de metástasis pueden ser poco específicos y variables. No existe ninguna prueba IHQ que sea 100% específica, por lo que los marcadores IHQ sólo serán un dato más que junto con el cuadro clínico de presentación y estudios radiológicos orientarán sobre el posible origen tumoral. En el 15% el origen del tumor primario no se puede determinar a pesar de todos los estudios mencionados⁽¹⁹⁾.

Tabla 3. Escala de Karnofsky (KPS)

Definición	KPS %	Caracterización síntomas
Capacidad de llevar a cabo la actividad normal y trabajar. No se necesita de cuidado especial. Autovalente	100	Asintomático
	90	Síntomas leves
	80	Síntomas moderados
Incapacidad de trabajar. No completamente autovalente, dependencia parcial	70	Sin asistencia
	60	Asistencia ocasional
	50	Asistencia considerable. Encamado <50% del día
Capacidad de vivir en casa, de cumplir la mayoría de necesidades personales. Una cantidad variable de asistencia en el cuidado es necesitada.	40	Encamado >50% del día
	30	Casi completamente encamado
	20	Completamente encamado y dependiente de intenso cuidado de enfermería
	10	Completamente encamado y comatoso o apenas consciente
	0	Muerto

(Adaptado de: Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky performance status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. BMC Med Inform Decis Mak 2013;13:72.)

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores más importantes que predicen sobrevida de pacientes con MC son: edad <65 años, buen *performance* estatus: escala de Karnofsky (KPS) > 70% (Tabla 3), control de cáncer primario y ausencia de metástasis extracraneales⁽²⁵⁾. Existen varias escalas pronósticas como las escalas Repercusive Partitioning Analysis Classification System (RPA) y la Graded Prognostic Scoring System (GPA). En esta revisión sólo revisaremos la escala RPA.

La escala RPA ha propuesto la clasificación de las MC en 3 grupos de acuerdo con la sobrevida⁽²⁶⁾ (Tabla 4).

MANEJO INICIAL Y SINTOMÁTICO

La supervivencia media sin tratamiento es variable y se estima entre 28 y 51 días^(20,27).

Las MC que requieren tratamiento urgente para la mejora sintomática y prevenir el deterioro neurológico, son las que presentan convulsiones, alteración

Tabla 4. Escala RPA

CLASE	CARACTERÍSTICAS	SOBREVIDA (meses)
Clase 1	<65 años; KPS≥70; Ca 1° controlado; MTT extracran (-)	7,1
Clase 2	No clase 1 ni clase 3	4,2
Clase 3	KPS<70	2,3

Ca 1°: cáncer primario; MTT extracran: metástasis extracraneales.

de estado mental, infarto cerebral, hemorragia intracraneal o elevación PIC con sus consecuencias sobre la perfusión cerebral y además, produciendo herniación cerebral que puede llevar a la muerte.

El manejo inicial debe enfocarse en asegurar la estabilidad de vía aérea, respiración y circulación, seguida del manejo sintomático de las MC.

Glucocorticoides (GC)

Los GC reducen el edema vasogénico, disminuyendo la permeabilidad de los capilares tumorales anormales de las MC, usualmente empleando dexametasona debido a su bajo efecto mineralocorticoide, larga vida media y baja tendencia a inducir psicosis. Las dosis elevadas deben ser usadas en pacientes con síntomas severos, significativo efecto masa o en lo que no responden a 48 horas de iniciado el tratamiento. Los pacientes muestran mejoría clínica horas después de la primera dosis de GC, con un efecto máximo después de 3-7 días. Los efectos secundarios comunes a corto plazo de GC destacan: insomnio, aumento de apetito, retención de líquidos, síntomas de la esfera anímica, acné y exacerbación de diabetes. Los efectos secundarios crónicos incluyen aumento de peso, miopatía esteroideal, inmunosupresión y necrosis ósea de la cabeza femoral⁽²⁸⁾.

Anticonvulsivantes

Los pacientes que desarrollan convulsiones deben recibir tratamiento con agentes anticonvulsivantes como levetiracetam, fenitoína sódica, carbamazepina o ácido valproico; este último se prefiere cuando el paciente recibe quimioterapia concomitante. El uso profiláctico de estos generalmente no se administra a pacientes que no han experimentado convulsiones, ya que la prevención primaria con antiepilépticos está asociado a efectos adversos y puede no reducir el riesgo de convulsiones⁽²⁹⁾.

Profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEP)

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo aumentado de TEP⁽²⁸⁾; sin embargo, los pacientes con MC tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal si se les da anticoagulación, por lo que no se recomienda su uso de rutina y se debe evitar la anticoagulación en tumores propensos al sangramiento⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO ACTIVO

Las metas del tratamiento son aliviar los síntomas neurológicos y mejorar la calidad de vida (QOL). Es curativo en contadas ocasiones. En la actualidad las opciones terapéuticas existentes son radioterapia holoencefálica (WBRT), cirugía, radiocirugía estereotáctica (SRS) y terapias sistémicas. No se discutirá respecto a las terapias sistémicas en MC de poca eficacia por la barrera hematoencefálica (BHE).

En el manejo de cualquier condición oncológica es importante considerar al paciente, el tumor y factores del tratamiento, de manera de elegir un plan terapéutico personalizado y apropiado para maximizar la sobrevida y minimizar la morbilidad asociada a efectos secundarios⁽³¹⁾. Nos referiremos a aspectos generales de las distintas modalidades terapéuticas existentes.

Cirugía

La cirugía permite una rápida reducción del efecto masa y el análisis patológico cuando el diagnóstico no está claro. Debe ser considerada si existe metástasis única, especialmente cuando tiene asociado extenso edema cerebral y efecto masa⁽³²⁾. Es un tratamiento efectivo para las metástasis cerebrales únicas y esta intervención mejora sobrevida y funcionalidad.

Los candidatos a cirugía⁽³¹⁾ son pacientes con factores de buen pronóstico como:

- Primario controlado y el pronóstico de supervivencia del enfermo es mayor a 6 meses.
- Edad menor de 65 años
- MC únicas o cuando son múltiples, de no más de 2 cuando se encuentran en el mismo campo quirúrgico, pudiendo researse en una sola cirugía.
- Localización en área no elocuente
- Tumor de gran volumen (>8 cc)
- Buen estado funcional (KPS>70%)
- El tumor primario es desconocido y se requiere diagnóstico histológico.

Radioterapia holoencefálica (Whole Brain Radiation Therapy WBRT)

La WBRT es el tratamiento estándar en MC múltiples. Disminuye los síntomas neurológicos y aumenta la supervivencia⁽³³⁾. Debe considerarse en MC de gran volumen fuera de alcance de SRS, en MC recurrentes o en pacientes con bajo KPS. La dosis recomendada es de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones⁽³⁴⁾. La tasa de respuesta de WBRT es de 40-60%, mientras que la tasa de mejoría o de preservación neurológica es de 25-40%. La WBRT es beneficiosa en pacientes con alto KPS, pero no hay beneficios en pacientes con bajo KPS⁽³⁵⁾ Como único tratamiento, aumenta la supervivencia de 3 a 6 meses. En pacientes con bajo

estatus funcional, no hay diferencias significativas entre un buen cuidado de soporte y WBRT de 20 Gy en términos de supervivencia.

Efectos adversos agudos: Inicialmente la WBRT puede empeorar el edema cerebral. En pacientes con grandes tumores y evidente efecto masa, los GC deben administrarse 48 horas previas al inicio de la radioterapia, con disminución progresiva de la dosis durante la terapia. Otros efectos adversos a corto plazo incluyen la alopecia, reacción cutánea leve en el cuero cabelludo, fatiga que mejora luego de semanas. Algunos pacientes pueden experimentar ototoxicidad⁽³⁶⁾.

Efectos adversos tardíos:

- Cambios en la materia blanca, deterioro neurocognitivo y demencia⁽³⁷⁾
- Ataxia y disfunción urinaria por hidrocefalia normotensiva
- Desórdenes neuroendocrinos (hipotiroidismo)
- Enfermedad cerebrovascular
- Radionecrosis⁽³⁸⁾

Los efectos adversos tardíos son dependientes de la dosis y del esquema de fraccionamiento utilizado (los esquemas actuales son de bajo riesgo). El riesgo de estas complicaciones está relacionado con la edad del paciente, el grado de la enfermedad y el nivel de deterioro neurológico en la presentación clínica inicial. Existen estrategias de neuroprotección como

Tabla 5. Comparación usos cirugía y radiocirugía en MC

CIRUGÍA	RADIOCIRUGÍA
Lesiones con efecto de masa	Paciente no apto para resección quirúrgica. Lesiones pequeñas sin efecto de masa
Localización superficial y/o accesible	Localización profunda/inaccesible
Diámetro máximo >30-40 mm	Diámetro máximo <30 mm
Histología radioresistente	Histología radiosensible/radioresistente
Diagnóstico incierto	MC situada cerca a área elocuente

Tabla 6. Resumen de tratamientos para MC

	Factores del paciente	Factores tumorales	Factores del tratamiento
Cirugía	En buenas condiciones (KPS>70)	Diagnóstico incierto 1-2 tumores con efecto masa significativo	Citorreducción quirúrgica disminuye efecto masa.
WBRT	Uso como modalidad única en pacientes con mal estado funcional	Múltiples tumores o tumores no candidatos a SRS	Se puede agregar cirugía o SRS cuando sea necesario. Y puede utilizarse en recurrencias post cirugía o SRS.
SRS	Paciente con buen estado funcional	Bajo número de MC MC < 3cm diámetro Localización adecuada para SRS	En situaciones específicas, puede utilizarse como tratamiento de salvataje posterior a WBRT.
No tratamiento (paliativo)	Pacientes de mal estado funcional	Alto número de tumores en contexto de enfermedad diseminada	Pocas o ninguna alternativa restante de tratamiento

la radioprotección de hipocampos temporales. Actualmente se ha estado cuestionando el uso de WBRT debido a la baja en beneficios de supervivencia y el riesgo de efectos adversos severos especialmente cognitivos, prefiriéndose la SRS⁽³¹⁾.

Radiocirugía estereotáctica (Stereotactic Radiosurgery SRS)

SRS puede ser muy útil para el tratamiento de un número limitado de pequeños tumores que no son accesibles quirúrgicamente⁽³⁹⁾. Actualmente los pacientes con metástasis intracraneales únicas o múltiples (<5) de tamaño <3cm de diámetro, pueden someterse a radiocirugía estereotáctica como tratamiento primario⁽⁴⁰⁾. El riesgo de neurotoxicidad y de falla local aumenta con tumores de mayor tamaño y, por lo tanto, el uso de SRS está limitado a lesiones de menos de 3 cm de diámetro⁽⁴¹⁾. Hay 2 tipos fundamentales de SRS, el equipo Leksell Gamma knife (LGK) y el acelerador lineal (LINAC) con su variante robotizada el Cyber Knife⁽³⁹⁾. La supervivencia reportada para pacientes en RPA I es de 18 a 24 meses; RPA II, de 9 a 11 meses y RPA III, sólo de 3 meses. Su eficacia es

similar con tumores radiosensibles y radioresistentes⁽³⁵⁾. Recientemente se ha planteado el rol complementario entre la SRS y la cirugía para menos de 4 lesiones, operando una y tratando las otras con SRS⁽²¹⁾.

CONCLUSIONES

- Las MC son una patología prevalente en aumento y de gran importancia para el médico general y especialista, siendo su manejo multidisciplinario.
- Los principales focos primarios son: pulmón, mama, melanoma. En general son pacientes con un cáncer conocido.
- Destacar la importancia de una buena historia clínica, incluyendo anamnesis y examen físico.
- Uso de escalas funcionales pronósticas como KPS y RPA.
- Uno de los factores más importantes de supervivencia es el control del cáncer primario.
- La decisión terapéutica para cada paciente debe ser realizada individual y minuciosamente en un comité neurooncológico multidisciplinario

de acuerdo con factores de la triada: paciente, tumor y tratamientos disponibles (Tabla 6).

- El pronóstico de los pacientes con MC ha cambiado en los últimos años gracias a los progresos en el diagnóstico y en el manejo del

cáncer, lo que ha permitido una mejor etapificación para diseñar las mejores estrategias terapéuticas que permiten mejorar en forma significativa su pronóstico al disminuir la muerte por causa neurológica debido a las MC.

REFERENCIAS

1. Saha A, Ghosh SK, Roy C, Choudhury KB, Chakrabarty B, Sarkar R. Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian J Neurosurg* [Internet] 2013;8:157–61.
2. Preusser M, Weller M. Brain metastasis research: a late awakening. *Chin Clin Oncol* 2015;4:17.
3. Barani IJ, Larson DA, Berger MS. Future directions in treatment of brain metastases. *Surg Neurol Int* [Internet] 2013 ;4(Suppl 4):S220-30.
4. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012;14:48–54.
5. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet] 2017;28:332–8.
6. Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnóstico y tratamiento de las metástasis encefálicas. *Rev Med Chil* [Internet] 2008;136:1321–6.
7. Kienast Y, von Baumgarten, Fuhrmann M, Klinkert WE, Goldbrunner R, Herms J *et al.* Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med* 2010;16:116-22.
8. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* [Internet] 1988;45:741–4.
9. Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastasis in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996;77:1551–5.
10. Nonaka H, Akima M, Hatori T, Nagayama T, Zhang Z, Ihara F. The microvasculature of the cerebral white matter: arteries of the subcortical white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet] 2003;62:154–61.
11. Lassman AB, de Angelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003;21:1–23, vii.
12. Cereceda L. Emergencias oncológicas. *Rev Med Clin Condes* 2011;22:665–76.
13. Klos KJ, O'Neill BP. Brain metastases. *Neurologist* [Internet] 2004;10:31–46.
14. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, Soffetti R, Rudà R, Raizer J *et al.* Leptomeningeal metastases: A RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol* 2017;19:484–92.
15. Rees JH, Wen PY. *Neuro-Oncology: Blue Books of Neurology Series*. Vol. 18, *Eur J Neurolog* 2011;18:e47 p.
16. 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.

17. Bernstein M, Berger MS. Neuro-Oncology The Essentials. 3rd editio. Thieme. 2014.
18. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993;43:1678–83.
19. Mezzadri JJ, Golland J, Socolovsky M. Tumores neuroepiteliales, metástasis y meningiomas. In: *Introducción a la neurocirugía*. 2a edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2011:121–39.
20. Luján M. Enfoque diagnóstico y manejo básico de las metástasis cerebrales Diagnostic evaluation and basic management of brain metastases. *Rev Colomb CanCeRol* 2005;10:61–6.
21. Batchelor T, Nishikawa R, Tarbell N, Weller M. *Oxford Textbook of Neuro-Oncology*. Oxford. 2017.
22. Fink K, Fink J. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int* [Internet] 2013;4:209.
23. Osborn AG. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology and Anatomy*. 1st ed. El; 2013.
24. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 8th ed. Thieme; 2016.
25. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Brain metastases and neoplastic meningitis. In: *Abeloff's clinical oncology*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier, 2014:725–38.
26. 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 metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
27. Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N *et al*. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:e23-30.
28. Lin X, De Angelis LM. Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol* 2015;33:3475–84.
29. Lobos-Urbina D, Kittsteiner-Manubens L, Peña J. Is primary prevention with antiepileptic drugs effective in brain tumors or brain metastases? *Medwave* [Internet] 2017;17(Suppl1):e6871.
30. BD H, Minichiello T, Bent S. Anticoagulation for the treatment of venous thromboembolism in patients with brain metastases: a meta-analysis and systematic review. *J Thromb Thrombolysis* [Internet] 2017;44:1–7.
31. Hardesty DA, Nakaji P. The current and future treatment of brain metastases. *Front Surg* [Internet] 2016;3:30.
32. Rabadán AT, Diez B, Martínez AM, Antico J, Saidón P, Christiansen S *et al*. Consenso para el tratamiento de las metástasis cerebrales. *Rev argent neurocir* 2006;20:179–93.
33. 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. *JAMA* [Internet] 2006;295:2483.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flinders AE, Gaspar LE, Schell MC *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 randomised trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
35. NJ P, Edwards A, LJ M. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med* [Internet] 2005;19:288–99.

36. Loeffler JS, Wen PY. Overview of the treatment of brain metastases [Internet]. UpToDate. 2018.
37. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789–96.
38. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ *et al.* Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Futur Oncol* [Internet] 2014;10:1277–97.
39. Michael L. Smith, John Y. K. Lee. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis. *J Neurosurg* 2007;22:1–8.
40. Badiyan SN, Regine WF, Mehta M. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. *J Oncol Pract* [Internet] 2016;12:703–12.
41. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, Shu HG, Shim H, Robin AM *et al.* Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014;11:203–22.

CORRESPONDENCIA

Dr. Gustavo Zomosa Rojas
Servicio Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8260
E-mail: gzomosar@hotmail.com

