

Título: Tratamiento a la metástasis encefálica.

Autores:

Dra. Peggys Oleydis Cruz Pérez.

Especialista de 1er. Grado en Neurocirugía, Profesora Auxiliar, Máster en Urgencias Médicas.

Dr. Ernesto F. Ardisana Santana.

Especialista de 1er. Grado en Neurocirugía.

Dr. Joaquín González González.

Especialista de 1er. Grado en Oncología.

Dra. Concepción del Castillo Carrillo.

Especialista de 1er. Grado en Oncología.

Dra. Maria del Carmen Jiménez.

Especialista de 1er. Grado en Imagenología.

Servicio de Neurocirugía
Email: neuroc@hha.sld.cu

Introducción:

Las metástasis cerebrales (MC) son los tumores más frecuentes, constituyendo más de la mitad de los tumores cerebrales. En EEUU la incidencia anual de nuevos casos de metástasis es de 170 000 comparado con los 17 000 de tumores cerebrales primarios. El 15 al 30 % de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales. En pacientes sin historia de cáncer, las metástasis cerebrales son el síntoma de presentación en alrededor del 15%, de ellos, el 43-60% tendrá un Rayos X de tórax anormal. El 9% de los casos, las MC constituyen el único sitio detectable.

El incremento en la incidencia de MC se debe a los siguientes factores:

- 1- Mayor supervivencia de los enfermos con cáncer, debido a un incremento de la eficacia en las modalidades de tratamiento (Radioterapia, Quimioterapia y Cirugía), lo que extiende el tiempo de exposición a las posibilidades de MC.
- 2- Mayor supervivencia de los enfermos con MC, igualmente debido al incremento de la eficacia en las modalidades de tratamiento, lo que predispone a la aparición de nuevas lesiones o recidivas locales,
- 3- Superior alcance de los medios diagnósticos como la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética por Imágenes (RMI) mejorados con contraste, que permiten identificar un mayor número de lesiones.
- 4- Al hecho de que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos usados sistémicamente no atraviesan la Barrera Hematoencefálica (BHE), y a que algunos debilitan esta barrera facilitando la entrada al SNC de las células malignas.
- 5- Al incremento en la incidencia del cáncer de pulmón y melanoma, las dos neoplasias que más metastatizan a encéfalo.
- 6- Al creciente envejecimiento poblacional.

Objetivos.

1. Establecer criterios homogéneos en la atención a pacientes con metástasis cerebrales que le permitan acceder a todas las opciones de tratamiento posible.
2. Mejorar la calidad de vida y la supervivencia de pacientes con metástasis cerebrales

Desarrollo

Universo

Se incluirán para evaluación en este protocolo:

- Todo el paciente adulto mayor de 18 años portador de MC (único o múltiple) con enfermedad primaria conocida o no.

Estos pacientes deben tener una expectativa de vida no menor de 3 meses (según el estado sistémico de su enfermedad) y una escala de evaluación de capacidad de Karnofsky (KPS) superior a 40 puntos.

- Pacientes que expresen su voluntad de ser tratados.

La clasificación, evaluación y seguimiento será realizada en la consulta de neurocirugía para tumores cerebrales (CNTC), donde estarán presentes el neurocirujano, el patólogo, el radioterapeuta y el oncólogo.

Para los pacientes hospitalizados será necesaria la discusión colectiva para aplicar los criterios del protocolo según metástasis y tipo de tumor primario.

Se excluirán de este protocolo

- Pacientes portadores de más de 4 lesiones metastásicas intracraneales y primario conocido.
- Pacientes con lesiones raquimedulares metastásicas asociadas a las intracraneales con diagnóstico histológico.
- Pacientes en estado de gestación
- Pacientes con trastornos hematológicos y/o sépticos importantes no controlados.

Definiciones operativas:

Metástasis única: Una sola metástasis encefálica demostrada luego de RMI de cráneo con Gd o idealmente una Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Metástasis solitaria: Presencia de una metástasis encefálica única sin evidencia de otras metástasis extracraneales.

Oligometástasis: Presencia de hasta 3 metástasis encefálicas en ausencia de otras metástasis extracraneal.

Antecedentes:

Se trata de pacientes generalmente de edad avanzada entre 50 y 60 años, igual distribución de sexo pero el cáncer de pulmón es más frecuente en hombres y el de mamas en mujeres. Las metástasis de mama y pulmón juntas constituyen más del 50% de todas las MC. Los hombres con melanoma tienen más propensión a metástasis encefálica que las mujeres. Pueden tener antecedentes de cáncer pero en casi un tercio de los pacientes el tumor primario no se podrá identificar. El son origen frecuente de metástasis en ese orden aunque en otras series el melanoma constituye el tercer lugar. Raro de otros lugares como sarcoma y cáncer de vías genitourinarias.

Manifestaciones clínicas

Pueden dividirse en:

- Manifestaciones clínicas del tumor primario
- Manifestaciones de un síndrome general
- Manifestaciones de Hipertensión endocraneana (HTE)
- Forma pseudovasкуляр
- Manifestaciones según la localización del tumor (focalización)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL TUMOR PRIMARIO

Se debe realizar un examen físico general y completo: pulmones, mama, abdomen, tiroides, tegumentos, linfadenopatías y tacto rectal.

La forma de presentación de los síntomas atendiendo a la relación con los síntomas neurológicos se divide en:

- 1- Presentación sincrónica: Menos de 6 meses de diferencia.
- 2- Presentación precoz: Primero los síntomas del SNC y luego de 6 meses se descubre el primario.
- 3- Presentación metacrónica o tardía: Luego de 6 meses del primario se presenta la EMC.

MANIFESTACIONES DE UN SÍNDROME GENERAL

La astenia, anorexia y pérdida de peso que acompaña a estos pacientes.

MANIFESTACIONES DE HTE (por efecto de masa o hidrocefalia obstructiva)

- Cefalea (síntoma más común de presentación en el 50%)
- Náusea/ vómitos
- Alteraciones del estado mental

FORMA PSEUDOVASCULAR

Puede haber manifestaciones agudas por HIP espontáneo. Las metástasis que con mayor frecuencia sangran son Coriocarcinoma, Melanoma, Pulmón, Riñón y Tiroides

Síntomas de Ataque de Isquemia Transitorio o Ictus: se deben a:

- Oclusión de vasos por el tumor

- Hemorragia intratumoral (especialmente frecuente en metástasis de melanoma, coriocarcinoma y carcinoma de células renales). También puede ocurrir debido a trombocitopenia.

MANIFESTACIONES SEGÚN LOCALIZACIÓN (debido a compresión del parénquima o al edema perilesional)

Las MC se pueden encontrar en el parénquima (aproximadamente 75%) o infiltrando las meninges (meningitis carcinomatosa). El 80% de las metástasis solitarias se localizan en los hemisferios cerebrales, con preferencia posterior a la fisura de Silvio en la unión de los lóbulos temporal, parietal y occipital (presumiblemente debido a diseminaciones embólicas de ramas terminales de arteria cerebral media. La mayoría crece en la interfase sustancia gris/blanca.

El cerebelo es sitio común de metástasis, siendo el tumor de fosa posterior más frecuente en adultos (Toda lesión en fosa posterior en adultos se considera una metástasis hasta que no se demuestre lo contrario). La diseminación hacia la fosa posterior parece ocurrir vía plexo venoso epidural espinal (Plexo de Batson) y las venas vertebrales.

Puede haber un debut pseudovasculoso por infarto o hemorragia en el 15%.

Síntomas irritativos: Cefalea, náusea, vómitos, convulsiones (15%) focales o generalizadas.

Síntomas deficitarios: Corresponden a los síndromes de localización lobares y cerebelosos

Complementarios

Se dividen en 2 grupos:

- Complementarios destinados diagnosticar la metástasis cerebral
- Complementarios destinados a buscar el órgano primario metastásico

Para diagnóstico de metástasis cerebral

- Investigaciones de laboratorio (preoperatorio)
- Punción lumbar
- Estudios de imágenes
- Pruebas neurofisiológicas

Punción lumbar:

Se indica una vez descartadas lesiones con efecto de masa. Es útil solo en el diagnóstico de meningitis carcinomatosa (estudio citológico del LCR).

Estudios de imagen:

Estudios convencionales:

- Tomografía Computarizada:

Simple: A nivel del parénquima: Imagen iso-hipodensa corticosubcortical asociada a edema peritumoral en dedo de guante usualmente más pronunciado que en casos de tumores primarios infiltrantes. Puede haber hemorragias. Puede ser quística.

A nivel de la dura: Masa focal isodensa (paquimeningitis difusa). En la ventana ósea se observa afectación adyacente de los huesos craneales.

Contrastada: Usualmente se presentan como masas con realce bien redondeadas y circunscritas y constituyen una de las lesiones en anillo.

Cuando están presentes múltiples metástasis se cumple la regla de Chamber: "quienquiera que cuente la mayor cantidad de metástasis está en lo correcto".

Las lesiones supratentoriales aisladas en la TC:

- La metástasis solitaria aparece en el 50-65% de los casos

- Si existe ausencia de historia de cáncer, y estudios de búsqueda de primario negativos (presumiblemente esto se aplica si la TC de tórax, abdomen y pelvis es negativa) solo el 7% de las lesiones son metastásicas, el 87% son primarias y el 6% son lesiones no neoplásicas.

Las lesiones en fosa posterior de un adulto son metástasis hasta demostrar lo contrario.

RMI (Resonancia Magnética por Imágenes):

Simple: Imagen nodular iso-hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y FLAIR. Las metástasis de melanoma melanótico y con hemorragias pueden ser hiperintensas en T1.

Con Gadolinio: Realce intenso, uniforme, punteado, sólido o anular. Requiere altas dosis de Gd para visualizar metástasis pequeñas. La lesión puede ser solitaria, múltiple, bien circunscrita, nodular o quística con marcado edema. De marcada importancia para el diagnóstico y el seguimiento.

Angiografía: Se indica si hay vascularización anómala del tumor, o si hay necesidad de evaluar el estado del polígono respecto al tumor o el de los senos venosos por el abordaje quirúrgico previsto. Evaluar posibilidad de embolización.

Estudios no convencionales

- PET (Tomografía por Emisión de Positrones): El incremento de la captación de glucosa y el aumento de la glucólisis se asocia a malignidad. En la PET se usa un análogo de la glucosa: F-fluoro-2-deoxiglucosa (FDG). La baja captación de FDG se considera un buen indicador pronóstico.

- SPECT (Tomografía por Emisión de Positrón Simple): Usa radioisótopos utilizados en medicina nuclear llamados: gallium, technetium, yodo, que actúan como marcadores del flujo sanguíneo. El talium es altamente sensitivo para detectar tumores viables.

- MRS (Espectroscopía por Resonancia Magnética): Utiliza la interacción entre los núcleos de hidrógeno y el campo magnético y luego detecta el espectro de resonancia de diferentes compuestos químicos. Esto revela información acerca de los metabolitos como colina, creatina, fosfocreatina, lactato, acetilaspártato. La elevación de colina/acetilaspártato, colina/fosfocreatina se ha identificado como un importante marcador de malignidad y propone un método no invasivo para conocer el grado de malignidad. Las metástasis y el GBM muestran lípidos o lípidos/lactato mientras los gliomas anaplásicos no muestran señal de lípidos. Regiones con alto índice de lípidos y colina alta revelan GBM mientras que con alto índice de colina y lípidos bajos revelan gliomas anaplásicos. Aunque las imágenes metabólicas y funcionales pueden mostrar falsos positivos y falsos negativos.

- RMI funcional: útil sobre todo en metástasis en área elocuente.

- Tractografía: (difusión tensor tractography), identifica los tractos de fibras que conectan la corteza con otras partes del cerebro y la médula espinal, específicamente los tractos cortico espinal y cortico bulbar, fascículo arqueado, radiaciones ópticas y proyecciones del cuerpo calloso.

- Magnetoencefalografía: útil sobre todo en lesiones en área elocuente.

Pruebas neurofisiológicas: Electroencefalograma, Magneto electroencefalograma.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Histopatológico

Hallazgos macroscópicos

Masa redondeada, confluyente, oscura o blanca grisácea, a veces carmelitosa. Suelen desplazar en vez de infiltrar los tejidos. La consistencia es firme o suave. El contenido puede ser quístico,

necrótico, purulento, xantocrómico, mucoide o hemorrágico (melanoma, coriocarcinoma). Los casos hemorrágicos se ven en el melanoma, coriocarcinoma y cáncer de pulmón.

Hallazgos microscópicos

Habitualmente similares a los de la neoplasia primaria. Necrosis, neovascularización frecuente.

Inmunohistoquímico

Depende del primario.

Citogenético

La formación de metástasis es un fenómeno complejo y se debe a:

- 1- Inactivación de genes supresores tumorales
- 2- Activación de protooncogenes

Se asocian a sobreexpresión del EGFR. En el caso del cáncer de mamas tiene mucho valor pronóstico.

Para la búsqueda del órgano primario

Debe realizarse antes de obtener tejido de la lesión cerebral y cuando se sospecha metástasis cerebral basado en la imagen o hallazgo quirúrgico, la ME única aparece en un 30% de los casos, en tanto, la ME solitaria es infrecuente.

Estudios de imagen

- Rx tórax: Para descartar lesión primaria u otra metástasis en pulmón
- TC de tórax y abdomen (más sensible que el Rx), abdomen y pelvis: para descartar primario renal, gastrointestinal o metástasis hepática.
- Survey óseo, gammagrafía ósea: en pacientes con sospecha de tumores que producen metástasis ósea como pulmón, próstata, mama, riñón, tiroides)
- Mamografía en mujeres
- Antígeno prostático específico (PSA) en hombres

- US tiroides.

Estudios de laboratorio

- Sangre oculta en heces fecales

El sitio primario de la MC puede permanecer oculto incluso después de un extensiva evaluación en alrededor del 88% de los casos.

CONDUCTA TERAPÉUTICA

Información general

- El tratamiento de la metástasis cerebral requiere de colaboración interdisciplinaria que incluye oncólogo, patólogo, neurocirujano, radiólogo, radioterapeuta, psicólogo, físico nuclear, grupos de tórax.

- El objetivo general del tratamiento consiste en prolongar la vida con la mayor calidad de vida posible y reducir la frecuencia de muerte neurológica.

- Con óptimo tratamiento, la vida media de sobrevida de pacientes con MC es de aproximadamente 26-32 semanas, por lo que el tratamiento es fundamentalmente paliativo.

Medidas generales

Ingreso. Dependen del estado clínico del paciente.

Tratamiento sintomático y de la HTE

- Anticomiciales: Generalmente no es necesario en los pacientes con metástasis de fosa posterior. No se utilizan de forma profiláctica, solo si crisis convulsivas conocidas o luego de la cirugía. Se deben preferir los anticomiciales no inductores enzimáticos (de elección: lamotrigina, segunda opción: valproato de magnesio, de sodio, la gabapentina no se utiliza de rutina por su pobre acción). La carbamazepina y la fenitoína disminuyen la acción de los corticoesteroides y de

fármacos quimioterapéuticos. En pacientes que no han tenido crisis se sugiere discontinuar tras la primera semana de tratamiento.

- Diuréticos (manitol, furosemida): Debe reservarse para cuando sean necesarios pues tienen efecto de rebote y efectos adversos en pacientes de edad avanzada.

Manitol 20 %: 0,25-1 g/kg de peso

Furosemida: 1-2 mg/kg de peso.

- Esteroides: El tratamiento solo con esteroides aumenta la supervivencia a 3 meses. Se utiliza usualmente la dexametazona (amp 4 y 8 mg; tab 0,75 y 4 mg) de 10 a 20 mg EV seguido de 6 mg EV cada 6 horas por 2 o 3 días luego de lo cual se pasa a vía oral 4 mg diarios. Para rápida acción en pacientes sin esteroides utilizar metilprednisolona.

- Antiácidos

- Analgésicos

Tratamiento específico

El tratamiento depende de:

- Factores que dependen del paciente: Edad, KPS, APP enfermedades que contraindiquen la cirugía, deterioro cognitivo.
- Factores que dependen de la enfermedad primaria: Localización, estadiamiento (control del primario), variante histológica (radio y quimiosensibilidad)
- Factores que dependen del tumor metastásico: Número (única, múltiple), localización (profunda, lóbulo temporal, área elocuente), tamaño, presencia de efecto de masa, síntomas de HTE.

Modalidades terapéuticas:

- Cirugía
- Modalidades de Radioterapia

- Quimioterapia
- Terapia biológica

Cirugía

Modalidades:

- 1- Cirugía resectiva tumoral (guiada o no por estereotaxia, lesionectomía pura o supramarginal)
- 2- Biopsia estereotáctica

Cirugía resectiva

Objetivos:

- Establecer diagnóstico
- Mejorar los síntomas neurológicos y la HTE
- Prolongar la supervivencia global y el control local
- Reducir necesidad de uso de esteroides
- Mortalidad debe ser menor del 5%

Indicaciones:

- 1- Indicaciones en lesiones únicas:
 - Enfermedad primaria controlada o expectativa de vida superior a 3 meses
 - KPS igual o mayor a 70.
 - Lesión accesible (no en tallo, no en tálamo o ganglios basales)
 - Lesión en área no elocuente (relativo pues muchas se operan)
 - Lesión mayor a 1 cm (las menores de 1 cm le corresponde Radiocirugía, entre 1 y 3 controversia y mayor que 3 cirugía).
 - Lesión sintomática o con peligro para la vida (lesiones de fosa posterior o grandes lesiones del lóbulo temporal)

- Tumor primario conocido que es relativamente radio-resistente (la cirugía raramente se indica en metástasis no tratadas de carcinoma de células pequeñas por su alta radioquimiosensibilidad)
- En carcinoma de células pequeñas recurrente luego de la radioterapia.
- Diagnóstico desconocido (alternativamente considerar biopsia estereotáxica)

Para MC profundas y accesibles utilizar la técnica del Brainport.

La resección quirúrgica en pacientes con enfermedad sistémica progresiva y/o deterioro neurológico significativo está probablemente injustificada. En pacientes recientemente diagnosticados de cáncer, la craneotomía puede retrasar el tratamiento sistémico por semanas.

2- Indicaciones en metástasis múltiple:

- Una lesión particularmente accesible que es claramente sintomática y/o pone en peligro la vida (lesiones de fosa posterior o grandes lesiones del lóbulo temporal) o tiene más de 3 cm. Esto consiste en tratamiento paliativo. Se resecará solamente la sintomática y el resto radioterapia holocraneal o radiocirugía (tratamiento multimodal).
- Lesiones múltiples que pueden ser todas completamente resecaadas (Bindall demostró en una serie quirúrgica comparando pacientes operados de metástasis única vs operados de múltiple (hasta 4) todas las lesiones vs operados de múltiples dejando algunas lesiones que si se resecan todas las lesiones la supervivencia y la mortalidad son similares a la única. No así cuando se dejan lesiones. Más de 4 lesiones no son candidatos para resección.
- No hay diagnóstico (primario desconocido): considerar biopsia estereotáxica.

Ventajas de la Resección Quirúrgica:

- 1- La resección completa de la lesión reduce la HTE por efecto de masa y la irritación directa del parénquima cerebral. Incluso mejor respuesta que en los tumores intra parenquimatosos

primarios ya que la metástasis crece por expansión y compresión más que por infiltración produciendo gran cantidad de edema.

- 2- Provee muestra de tejido para establecer o confirmar diagnóstico (es importante ya que del 10 al 15% de pacientes con sospecha de metástasis son lesiones no metastásicas como abscesos o tumores primarios).
- 3- Puede aportar cura local si se realiza una resección total.

Se excluyen de la cirugía

- Tumores radiosensibles (carcinoma de células pequeñas, linfomas no primarios)
- Expectativa de vida menor de 3 meses (se trataran con RTH)
- Lesiones múltiples (si existen 2 lesiones situadas en áreas no elocuentes pueden ser resecadas)
- Lesiones situadas en regiones funcionales (corteza motora, cápsula interna) o contiguas a grandes vasos sanguíneos intracraneales.(Existen contradicciones)

Biopsia estereotáctica:

Objetivos:

- Establecer diagnóstico con la mínima morbimortalidad

Indicaciones:

- 1- Lesiones no apropiadas para la cirugía, es decir, lesiones profundas o múltiples.
- 2- Pacientes en los que se contraindica la cirugía por: mala condición médica, mala condición neurológica, enfermedad sistémica activa.
- 3- Para determinar diagnóstico: cuando es posible otro diagnóstico (no hay otro sitio de metástasis, largo intervalo entre el primario y la detección de la metástasis cerebral.
- 4- Negativa del paciente o familiar para otro proceder quirúrgico.

Contraindicaciones absolutas para la biopsia:

- Lesiones altamente vascularizadas o sospechosas de ser vasculares.
- Lesiones situadas en la región de la ínsula o dentro de la fisura silviana por el alto riesgo de daño a grandes vasos
- Presencia de trastornos de la coagulación o plaquetarios, infecciones asociadas
- Mal estado general del paciente

La biopsia puede realizarse por método estereotáctico (guiado por TAC o RMN) o a mano libre. Se realizará con anestesia local y de forma ambulatoria, siempre que el estado general del paciente lo permita.

Modalidades de Radioterapia

Radioterapia externa:

- Radioterapia externa a cráneo completo (holocraneal) (RTH)
- Radioterapia conformada (de intensidad modulada)

Radioterapia interna

- Radiocirugía
- Braquiterapia

Combinación

Radioterapia Holocraneal (Cobalto-60) (tratamiento estándar)

Objetivos:

- Impedir la aparición de nuevas metástasis
- Actuar sobre micrometástasis no diagnosticadas
- Detección de la mitosis
- Reducción de la masa tumoral
- Efecto sobre la angiogénesis

- Mejorar la supervivencia global

Indicaciones

La efectividad del tratamiento depende mucho del tipo histológico:

Tabla: Radiosensibilidad de las Metástasis Encefálicas.

Radiosensibilidad	Tumor
Radiosensible	Cáncer de pulmón de células pequeñas Germinoma Linfoma Leucemia Mieloma múltiple
Moderadamente sensible	Cáncer de mama
Moderadamente resistente	Cáncer de colon Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Altamente resistente	Cáncer de tiroides Cáncer renal (10% responde) Melanoma Sarcoma Adenocarcinoma

Radiosensible: RTH. Moderadamente sensible o resistente: tratamiento focal y RTH. Altamente resistente: tratamiento focal, la radiocirugía parece ser mejor que RTH en estos casos.

Puede administrarse:

- Como parte del tratamiento en pacientes sin criterio de cirugía
- Radioterapia Holocraneal profiláctica: De forma profiláctica en pacientes luego de la resección de carcinoma de células pequeñas (no afecta la supervivencia)
- Radioterapia Holocraneal postquirúrgica: usualmente recomendada luego de la resección tumoral de la metástasis, especialmente en pacientes con carcinoma de células pequeñas en los que se sospechan micrometástasis cerebrales. Algunos centros no la administran de forma rutinaria excepto en carcinoma pulmonar de células pequeñas pero siguen imagenológicamente al paciente y lo tratan si aparece metástasis.

La dosis usual es de 30 Gy en 10 sesiones de 3 Gy administradas durante 2 semanas (lunes a viernes). Con esta dosis el 11% de los que sobreviven más de 1 año y el 50% a los 2 años desarrollan demencia severa. En el 80% de los casos hay mejoría clínica.

Complicaciones: alopecia, radionecrosis, encefalitis post radiación, demencia.

Radiocirugía estereotáctica con o sin marco relocalizable

Modalidades:

- Gamma Knife: única y alta dosis de fotones (mono-dosis de 12 a 25 Gy). El colimador permite alcanzar objetivos de 4 a 8 mm de diámetro.
- LINAC: utiliza un acelerador lineal enviando una dosis homogénea de fotones.

Objetivos: Suministrar una alta dosis radiobiológicamente permisible debido a la confluencia de múltiples haces en un área focal del encéfalo para detener o estabilizar el crecimiento de la lesión. Se habla de fracaso cuando existe progresión aunque el aumento de tamaño a veces no es crecimiento si no radionecrosis.

Indicaciones: Se realiza en una sesión, ambulatoriamente, mediante el uso de un marco estereotáctico y suministrando alta dosis de radiación (10-25 Gy) debido a la confluencia de

múltiples haces en un área focal del encéfalo. La duración de la acción es prolongada. Existen 2 técnicas:

- El Gamma Knife: enviando una única y alta dosis de fotones (monodosis de 12 a 25 Gy). El colimador permite alcanzar objetivos de 4 a 8 mm de diámetro.
- El Linac (acelerador lineal): utiliza un acelerador lineal enviando una dosis homogénea de fotones.

Las mejores indicaciones son:

- Metástasis sólidas menores a 3 cm.
- Tumores localizados profundamente o en áreas funcionales
- Menos de 4 lesiones (controvertido)
- Metástasis de cáncer de mamas o melanoma que son radiorresistentes
- Recurrencia de metástasis luego de RTH
- En combinación con RTH
- RC al lecho tumoral luego de resección quirúrgica.

El control local está entre el 80-100% y las complicaciones son infrecuentes (4%, hemorragia 1 o 2 %). La radionecrosis se traduce en realce de contraste y edema cerebral persistente varias semanas o meses.

Se encuentra limitada por la dificultad del diagnóstico histológico.

Braquiterapia estereotáctica

Objetivos:

- Detección de la mitosis
- Reducción de la masa tumoral
- Efecto sobre la angiogénesis
- Mejorar la supervivencia global

Indicaciones:

- 1 o 2 lesiones menores de 4 cm no resecables o de localización profunda y en áreas elocuentes.

Exclusión:

- Pacientes con más de dos lesiones metastásicas
- Hipertensión endocraneana
- Edema cerebral maligno visible en TC con desplazamiento de más de 0,5 cm de las estructuras de la línea media intracraneal

Implante de isótopo radioactivo intersticial (Iridium-192 o I-125, según disponibilidad del mismo).

Puede combinarse su aplicación con la RTE siempre que la sumatoria de la dosis de radiación entre ambos no supere los 100-120 Gy para evitar la radionecrosis cerebral.

Quimioterapia:

Objetivos:

- Inhibir la síntesis de DNA, la angiogénesis, la acción de los factores de crecimiento y la transmisión de avisos celulares.

Indicaciones:

- Tumores altamente quimiosensibles: cáncer de pulmón de células pequeñas.
- Puede postponer la RTH en tumores de células germinales. Se están elaborando protocolos para el cáncer de mama y melanoma.

Los agentes dependen de:

- 1- Tratamiento de la enfermedad de base
- 2- Tratamiento órgano-específico (del cerebro): temozolamida

3- El tratamiento intratecal se utiliza en las metástasis en leptomeninges y el más usado es el metotrexate.

Terapia Biológica (inmunoterapia)

Objetivo: Actuar sobre el hospedero aumentando la respuesta inmune del hospedero y restaurando los mecanismos de defensa. Inhibir el crecimiento del cáncer.

Modalidades:

- 1- Estimulantes inmunes no específicos: Bacterias o productos bacterianos que activan el sistema inmune (Ej.: levamisol, BCG)
- 2- Citoquinas: Interferón gamma, etc.
- 3- Terapia celular adoptiva: Constituida por las llamadas células asesinas. Se obtiene de crear linfocitos antitumorales en un cultivo de una línea tumoral específica o mejor aún del mismo tumor del hospedero.
- 4- Anticuerpos monoclonales: Bloquean o activan un receptor específico (Ej.: receptor del factor de crecimiento epidérmico). Se aplican en todos los tumores susceptibles de ser tratados.
- 5- Terapia génica (alteración de la biología celular)

Seguimiento

La RMI contrastada es el estudio más importante, se realizará 48 a 72h en el post operatorio.

Realizar RMI contrastada cada 2 -3 meses durante el primer año, luego cada 4- 6 meses de por vida o ante cualquier nuevo síntoma o signo neurológico.

Algoritmo Terapéutico. Metástasis cerebral

Situación clínica	Conducta
Cáncer Primario desconocido o	BE o RQ

Diagnóstico no confirmado				
Cáncer	No controlado			RTH
Primario conocido	Supervivencia estimada* < 3 meses KPS menor o igual a 70 Edad mayor a 65 años			Cuidados paliativos
	Controlado Supervivencia estimada >3meses	MC Única	Sintomática, grande, o lesión accesible	RQ, RTH
			Asintomática, pequeña o inaccesible	RC, RTH
	KPS mayor a 70 Edad menor a 65 años	MC Múltiple	Con una lesión única grande que compromete la vida o produce efecto de masa.	RQ para la lesión + RTH para el resto
			≤ 3 lesiones: sintomáticas y que puedan ser resecada	RQ+RTH o RC+RTH
			≤ 3 lesiones: que no pueden ser removidas	RTH o RC+RTH
			>3 lesiones: no efecto de masa y sin criterio quirúrgico	RTH

Abreviaturas: RQ: Resección quirúrgica, RTH: Radioterapia holocraneal, RCE: Radiocirugía estereotáctica, BE: Biopsia estereotáctica

Se excluyen las infiltraciones de origen hematógeno y la metástasis de pulmón de células pequeñas por su radioquimiosensibilidad.

* Ver escalas pronósticas

Escalas pronósticas:

Clasificación del Análisis Particional Recursivo (APR) del Grupo Oncológico de Radioterapia

CRITERIOS	CLASE I	CLASE II	CLASE III
KPS	≥ 70	≥ 70	<70
Edad	<65	≥ 65	≥ 65
Estado de la enfermedad sistémica	Controlada	No controlada	No controlada
Presencia de metástasis extracraneal	No	Si	Si
Supervivencia media (meses)	7,1	4,2	2,3

Clase 3 Pacientes no han demostrado tener beneficio con las terapias

Clase 1 Mejores beneficios.

Clase 2 La mayoría de los pacientes está en este grupo y el beneficio no es preciso.

Clasificación según GPA.

CRITERIOS	PUNTUACIÓN		
	0	0,5	1
KPS	<70	70-80	90-100
Edad	>60	50-59	<50
Presencia de metástasis extracraneal	Si	No aplicable	No
Número de metástasis en el SNC	>3	2-3	1

Supervivencia media según puntuación del GPA.

Puntuación Total	Supervivencia media (meses)
0-1	2,6
1.5-2.5	3,8
3	6,9
3.5-4	11

Guías de actuación quirúrgica (Resección quirúrgica y Biopsia por estereotaxia).

Metástasis cerebrales

Tabla1. Guía de actuación preoperatoria en pacientes MC

Categorías	Aspectos	Sub-Aspectos
Historia clínica y	Manifestaciones clínicas del tumor	Buscar especialmente signos y

Examen Minucioso	Clínico	<p>Primario.</p> <p>Manifestaciones de un síndrome General</p> <p>Manifestaciones de HTE</p> <p>Forma pseudovasculares</p> <p>Manifestaciones según la localización del tumor (focalización)</p>	<p>síntomas de cáncer de pulmón, mama, melanoma, riñón, sistema gastrointestinal.</p>
Exámenes Laboratorio	de	<p>Generales</p> <p>Complementarios destinados a diagnosticar la MC</p> <p>Complementarios destinados a buscar el órgano primario metastásico</p>	<p>-Hb, Hto, Grupo sanguíneo, Glicemia, Hemoquímica, Perfil Renal, Coagulograma, ECG, Rx de Tórax, Perfil hepático</p> <p>-Punción lumbar</p> <p>PSA hombres</p> <p>Sangre oculta en heces fecales</p>
Estudios Imagenología	de	<p>Convencionales</p> <p>No convencionales</p>	<p>TC simple y contrastada (con protocolo de Neuronavegación), TC de tórax y abdomen</p> <p>RMI simple y contrastada</p> <p>Angiografía</p> <p>PET, SPECT, MRS, RMI funcional</p> <p>Survey óseo, mamografía</p> <p>USG de tiroides</p>
Estudio		Electroencefalograma	

neurofisiológicos		
Consentimiento Informado	General Específico	-Proceder quirúrgico de alto riesgo -Cirugía con paciente despierto -Uso de Fluoresceína transoperatoria Colocación del marco de estereotaxia
Valoración Neuropsicológica	Exploración General Exploración Específica	
Tratamiento Médico	Medidas generales Tratamiento sintomático y de la HTE	Anticomiciales, Diuréticos, Esteroides, Antiácidos, Analgésicos
Interconsultas	Básicas Dirigidas	Oncología Depende de las enfermedades asociadas al paciente

En caso de realizar Biopsia guiada por estereotaxia:

Se añade la colocación del marco en la mañana con anestesia local infiltrativa, la posterior realización de TC de cráneo contrastada con protocolo de Estereotaxia y traslado al salón de operaciones.

Tabla 2. Guía de actuación transoperatoria (Resección quirúrgica o biopsia guiada por estereotaxia) en pacientes con metástasis cerebrales

Categorías	Aspectos	Sub-aspectos
General	Diagnóstico, proceder, alergias, profilaxis antibiótica, esteroides.	-Cefazolina (1g)1g cada 8h por 24h Esteroides Administrar en caso de la Biopsia,

		Fenitoína (250 mg) 1 ampula EV, Diclofenaco (75mg) 1 ampula EV
Imagenología en el salón	Básicos Secundarios	-RMN simple y/o contrastada. -Estudios vasculares y para neuronavegación.
Medidas Adjuntas	-Intubación orotraqueal en posición correcta. (no en Biopsia por estereotaxia) -Vía Venosa Profunda (no en Biopsia por estereotaxia) -Línea Arterial (no en Biopsia por estereotaxia) -Catéter Urinario (no en Biopsia por estereotaxia) -Catéter Nasogástrico (no en Biopsia por estereotaxia)	-Rutina -Rutina, para Biopsia canalizar vena periférica -Rutina -Rutina
Posicionamiento	La posición depende de la región a abordar, en la biopsia por estereotaxia decúbito supino con la cabeza ladeada contraria al sitio quirúrgico.	-
Preparación	Lavado de sitio quirúrgico	
Equipos	-Sistema de Endoscopia	-Endoscopios de 0, 30, 45 de 18 cm de

	-Instrumental de cirugía endoscópica -Hemostáticos -Microdesbridadores -CUSA	longitud y 4mm de diámetro. Cámara y Monitor de alta definición, fuente de luz. -Gelfoam, Surgicel. -Microscopio
Al término de la cirugía	-Colocación de catéter nasogástrico -Valoración de las pupilas	-Si fuera necesario -Rutina

Tabla 3. Guía de actuación posoperatoria en pacientes con MC

Categorías	Aspectos	Sub-aspectos
Examen físico	Examen físico general y neurológico.	-
Exámenes de laboratorio	-Hemograma -Niveles de Na	-Ionograma cada 12h el primer día Hemograma para valorar pérdidas hemáticas (No para Biopsia por estereotaxia)
Estudio Imagenológico	-TAC simple de cráneo a las 24 horas, para evaluar lecho quirúrgico y complicaciones. RMI contrastada 48-72 horas	
Profilaxis Antibiótica	-Se realiza profilaxis con Cefazolina cada 8 horas, durante	

	24horas	
Tratamiento de HTE	-Diuréticos Esteroides Protectores gástricos	Manitol 20% 0.25g-1g/kg/dosis cada 4 horas y descenso gradual Furosemida (20mg) 1 amp cada 12 horas Dexametazona (4mg) 12-24mg dividido cada 6 u 8 horas y descenso gradual Omeprazol o Ranitidina en dosis terapéuticas
Capacitación al cuidador	-Se explica forma de cuidado del enfermo, limitaciones y riesgos quirúrgicos	-
Cuidado de la herida quirúrgica	Cura diaria de herida quirúrgica con Yodopovidona y vendaje con apósito estéril	
Interconsultas	-Oncología Central de Tumores del SNC	Una vez se tenga el diagnóstico histopatológico
Seguimiento	En consulta Neurocirugía Central de Tumores del SNC Estudios Imagenológicos.	RMI contrastada cada 2-3 meses por 1 año y luego cada 4 a 6 meses de por vida.

Criterios de evaluación

Tiempo de sobrevida

- Tiempo calculado a partir del diagnóstico de la metástasis y del momento del inicio de cualquiera de las variantes de tratamiento.

Tiempo de progresión

- Tiempo en el cual el paciente progresa a partir del tratamiento

Respuesta al tratamiento

- Completa: desaparición de la lesión
- Parcial: reducción de al menos 30 % del diámetro mayor de la lesión
- Enfermedad estable: reducción menor de 30 % o un aumento del diámetro menor de 20 % (no clasificable como estable o como progresiva)
- Progresión: aumento de al menos 20 % del diámetro mayor de la lesión

VARIABLES A TENER EN CUENTA EN LA EVALUACIÓN

- Sexo, edad, raza
- Escala de Karnofsky
- Tumor primario
 - Conocido o no, localización del tumor primario
 - Tratamiento con quimioterapia o radioterapia previamente
- Metástasis
 - Localización de la metástasis
 - Numero de lesiones metastásicas (solitaria o múltiples: 2, 3, 4)
 - Tipo histológico de la metástasis
 - Diámetro mayor de cada lesión en TC y/o en RMN

- Signos de edema cerebral maligno o hidrocefalia (detallar si derivación o endoscopia)

- Tratamiento

- Grado de resección quirúrgica (total o subtotal)
- Dosis de RTE, RC o braquiterapia (detallando tipo de isótopo)
- Inmunoterapia o no, tipo de inmunoterapia
- Tratamiento con esteroide y dosis

- Momento de la recidiva

- Momento del fallecimiento.

Información al paciente y sus familiares

Se incluirá en la Historia clínica del paciente el modelo de consentimiento informado confeccionado una vez que se decida tratamiento neuroquirúrgico del paciente, donde debe comunicarse al paciente y sus familiares del diagnóstico clínico, opciones terapéuticas y posibles complicaciones de la cirugía, incluyendo aquellas que comprometan la vida del paciente o creen secuelas. La aprobación de dicho consentimiento debe incluir la firma del paciente, sus familiares o un testigo imparcial en caso de afectación de conciencia del paciente.

Cada variante terapéutica posterior a la cirugía debe llevar el modelo de consentimiento existente para cada ensayo clínico.

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% del personal que compone el grupo asistencial	≥95%
Recursos materiales	% del aseguramiento instrumental y equipos médicos, según protocolo asistencial	≥95%
	% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el protocolo asistencial	≥95%
	% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de las investigaciones	≥95%
Recursos organizativos	% de planillas para la recogida de datos del protocolo asistencial	100%
	% de planillas en base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes a quienes es posible realizarle TC y RMN de cráneo simple y contrastada ante sospecha T metastásico intracraneal		≥ 95%
% de pacientes con RMN como estudio diagnóstico para precisar el número real de lesiones metastásicas		≥ 95%
% de pacientes bajo tratamiento con TC urgente por posibilidad de hipertensión intracraneana		≥ 95%
% de pacientes con lesiones múltiples a quienes les será posible realizar radiocirugía		≥ 95%

Indicadores de resultados	Estándar
% de mortalidad general para todos los casos	< 25%
% de mortalidad quirúrgica para todos los casos	< 10%
% de complicaciones	≤ 15%

Bibliografía

Addeo R, Caraglia M. (2011). Combining temozolomide with other antitumor drugs and target-based agents in the treatment of brain metastases: an unending quest or chasing a chimera? *Expert Opin Investig Drugs*; 20 (7):881-95.

Akash J. Patel, Frederick F. Lang, Dima Suki, David M. Wildrick, Raymond Sawaya. (2016) Metastatic Brain Tumors. In: Winn HR. Youmans. *Neurological Surgery*. 8th. ed. Elsevier . pp.4644-89.

A Study of GSK 2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (Break MB). (2014.) *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT 01266967.

A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases. (2015). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT 01378975.

Bendini M, Marton E, Feletti A, Rossi S, Curtolo S, Inches I et al. (2011). Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Acta Neurochir*; 153 (3):403–12.

Caballero García J, Cruz García O, Morales Pérez I, Díaz Moreno R, Chonne Rivas I, Hernández Días Z. (2014). Tratamiento multimodal e individualizado de la metástasis encefálica. *Rev Chil Neuro Psiquiatr*; 52(4): 260-63.

Caballero García J, Felipe Morán A, Toledo Valdés C, Pérez La O P, Morales Pérez I. (2014). Consideraciones anatomopatológicas y demográficas de la metástasis intracraneal. *Rev Cubana Neurol Neurocir*; 2(1):23–7.

Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, Hwu P, Bedikian A. (2011). Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*; 117:1687–1696

Demopoulos, A.W.J., Fry, B. and Smith, C.R. (2007). Food web structure in exotic and native mangroves: A Hawaii-Puerto Rico comparison. *Oncología*, 153(3), 675-686. DOI: 10.1007/s00442-007-0751-x.

Fuentes R, Bonfill X, Exposito J. (2008). Cirugía versus radiocirugía para pacientes con metástasis cerebral solitaria del cáncer de pulmón de células no-pequeñas. *La Bibl Cochrane Plus*; 4(3): 34-52

Greenberg, MS. (2016). Handbook of neurosurgery. 8th edition., New York: Thieme,

Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, Purtell M, Lim M, Brem H et al. (2011) Predictors of inpatient death and complications among postoperative elderly patients with metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol*; 18 (3): 521- 8.

Hakan T, Numune Eğitim H, Beyin BH, Cerrahisi Kliniği S. (2012). Evidence-Based Treatment of Primary and Recurrent Brain Metastasis. *Journ of Neurol Scien*; 29 (1); 171-78.

Hart MG, Grant R, Walker M, Dickinson HO. (2011). Surgical resection and whole brain radiation therapy versus whole brain radiation therapy alone for single brain metastases. *Cochr Datab of System Rev*; 4(10): 1002-32.

Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. (2011). Management of cerebral metastasis: Evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Europ Journ of Cancer*; 47(3): 649 –55.

Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, Klinkert W, Goldbrunner R, Herms J et al. (2010). Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat Med*; 16 (1): 116–22.

Kondziolka D, Kalkanis SN, Mehta MP, Ahluwalia M, Loeffler JS.(2014). It is time to reevaluate the management of patients with brain metastases. *Neurosurg*; 75(1):1-9.

Lindsey ME, Andrews DW, Asher AL, Burris SH, Kondziolka D, Robinson PD et al. (2010). The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*; 96(1): 45–68.

Mazumdar M, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Darvishian F, Hernando E, Pavlick A, Osman I.(2011). Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*; 117:1711–1720.

National Comprehensive Cancer Network [base de datos de Internet]. (2017) United States: Central Nervous System Cancers. [actualizado August 2017; citado 14 Nov 2017]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf 2017; Vol. Version 1.2017.

Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. (2003).Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlenther Onkol*; 179:16–20

Nieder C, Norum J, Stemland JG, Dalhaug A. (2010). Resource utilization in patients with brain metastases managed with best supportive care (BSC), radiotherapy (RT) and/or surgical resection (SR). A Markov analysis. *Oncol*; 78(1):348-55.

Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. (2011) Presentation, Patterns of Care and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer*; 117(2):2505–12.

Niibe Y, Chang JY. (2012) Novel Insights of Oligometastases and Oligo-Recurrence and Review of the Literature. *Pulm Med*; 12(3): 103-47.

Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. (2010). Whole brain radiation therapy (WBRT) versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochr Datab of System Rev*; 6(1): 1002-121.

Rades D, Schild SE. (2012) Do patients with a limited number of brain metastases need whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Strahlenther Onkol*; 188(8):702-6.

Salva Camaño SN. (2014). Historia de la estereotaxia, la braquiterapia y la radiocirugía en Cuba. *Rev Méd Electrón*; 33(7):23-54.

Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Bamberg M, Tatagiba M, Brossart P, Garbe C. (2010). Determinants of survival in patients with brain

metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer*; 102:1213–1218.

Tsao M, Xu, W, Sahgal A. (2011).A Meta-Analysis Evaluating Stereotactic Radiosurgery, Whole-Brain Radiotherapy, or Both for Patients Presenting with a Limited Number of Brain Metastases. *Cancer*; 67(5):47–61.

U.S. Food and Drug Administration (FDA), (2014) FDA approves Keytruda for advanced melanoma.

