

Metástasis cerebrales: Consideraciones diagnósticas clínicas y de neuroimagen

Dr. Iván X. Mena (1)
Dr. Bolívar Cárdenas (2)
Dr. José V. Vásquez (2)
Dra. Mariana Vallejo (3)

(1) Jefe del Servicio de Neuro-Oncología
(2) Médico Adscrito del Servicio de Neuro-Oncología
(3) Médico Residente de Medicina Interna
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", ION-SOLCA

Abstracto

Las complicaciones neurológicas de los pacientes con cáncer sistémico, frecuentemente se encuentran en aumento con la diseminación metastásica cerebral, lo cual afecta del 25 al 35% de todos los pacientes con cáncer. Las metástasis cerebrales no controladas afectan seriamente la calidad de vida en éstos enfermos, y; usualmente es la causa de muerte, a pesar de mantener un adecuado control de la neoplasia primaria. Los focos primarios de depósitos metastásicos en el sistema nervioso central más comunes son procedentes de pulmón, mama, melanoma, riñón y tracto gastrointestinal. El Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA es el mayor centro de referencia de patologías oncológicas en país, en el Servicio de Neuro-Oncología se realizó una revisión de 67 expedientes clínico-radiológicos de pacientes portadores de cáncer sistémico con 165 depósitos metastásicos cerebrales y se analizan los sitios más frecuentes de la neoplasia primaria, distribución topográfica intracraneal de las metástasis, síntomas y signos de presentación clínica inicial y sus características de neuroimagen. Los carcinomas de mama (40%) y pulmón (28%) son los tipos más frecuentes de cáncer que desarrollaron depósitos metastásicos cerebrales. Treinta casos presentaron metástasis única (44.7%), y en este grupo de enfermos los lóbulos frontales fueron las áreas más comúnmente comprometidas (33%), mientras que en el

grupo de los 37 casos con metástasis múltiples (55.3%), el 37% de los depósitos metastásicos fue en los lóbulos parietales (50 de 135 metástasis). Cefalea, déficits motores focales y crisis convulsivas fueron las manifestaciones neurológicas más comunes de presentación clínica inicial. En los casos con cáncer conocido, el estudio de neuroimagen con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad metastásica, fue la IRM reforzada con gadolinium. En casos con sospecha de metástasis cerebral, sin un cáncer primario conocido, la presencia de una lesión cerebral detectada por IRM no es un indicativo absoluto de enfermedad metastásica.

Palabras claves: SNC, metástasis única, metástasis múltiples, síntomas y signos, TC, IRM, cáncer primario, cáncer desconocido.

Abstract

Neurologic complications of patients with systemic cancer are constantly increasing with a cerebral metastatic dissemination, having an effect on the 25 to 35% of patients with cancer. Uncontrolled cerebral metastasis gravely affect the quality of life of these patients, and; it is usually the cause of death, in spite of keeping enough control on the primary neoplasia. The most common primary focuses of metastatic deposits in the central nervous system are originated in the lung, breast, melanoma, kidney, and gastrointestinal tract. Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA is the main center of oncological pathology reference in the country. Sixty seven clinical-radiological records of systemic cancer carrier-patients with 165 cerebral metastatic deposit were reviewed at the Neuro-Oncology Service, and the most frequent sites of primary neoplasia, intracranial topographic distribution of metastasis, symptoms and signs of initial presentation with their neuroimage features are being examined. Breast carci-

Correspondencia y Separatas

Dr. Iván X. Mena
Servicio de Neuro-Oncología, ION-SOLCA
Avda. Pedro Menéndez Gilbert
Ciudadela La Atarazana
P.O. Box: 5255 6 3623
Guayaquil - Ecuador
Telf: 288-088 Fax: (5934) 287-151

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador



nomas (40%) and lung ones (28%) are the most common types of cancer developing cerebral metastatic deposit. Thirty cases were reported with single metastasis (44.7%), and frontal lobes were the most commonly compromised areas (33%) from this group of patients, while the 37% of metastatic deposit appeared in the parietal lobes (50 out of 135 metastasis) in the 37-case group with multiple metastasis. Headache, focal motor deficit and convulsive crisis were the most common neurologic manifestations of clinical presentation. The reinforced MRI with gadolinium was the neuroimage study with most sensibility and specificity for the metastatic diagnosis in cases well-known primary cancer. In cases suspected of cerebral metastasis with unknown primary cancer, the cerebral lesion detected through MRI is not an absolute sign of metastatic disease.

Key words: CNS. Single metastasis. Multiple metastasis. Symptoms and signs. CT. MRI. Well-known cancer. Unknown cancer.

Introducción

Los depósitos metastásicos en el cerebro y espacio intracraneal se presentan entre el 25 y 35% de los pacientes con cáncer sistémico (1-3). En los Estados Unidos de Norte América, se estima que existirían 17.500 nuevos casos de tumores cerebrales primarios anualmente, sin embargo; existen más de 150.000 nuevos casos de tumores cerebrales metastásicos (4). Además; las metástasis cerebrales se encuentran en incremento, condicionado por que los pacientes con cáncer viven más tiempo gracias al progreso en los tratamientos, y al incremento de la incidencia de cáncer de pulmón y melanoma maligno (5).

Revisamos los aspectos más relevantes de la relación entre cáncer sistémico y metástasis cerebral, anatomía patológica, así como las características de neuroimagen y el diagnóstico diferencial clínico-radiológico de la enfermedad metastásica cerebral. Adicionalmente, realizamos una revisión retrospectiva de las neoplasias primarias metastásicas más comunes al sistema nervioso central y comentamos los síntomas y signos neurológicos de presentación inicial en 67 pacientes con cáncer sistémico y metástasis cerebral.

Relación cáncer sistémico y metástasis cerebral

El carcinoma de pulmón, especialmente el de células pequeñas y el adenocarcinoma, son los tipos más fre-

cuentes de cáncer que desarrollan depósitos metastásicos en el cerebro, frecuentemente sin evidencia de recaída sistémica (6). El creciente número de mujeres jóvenes fumadoras, así como el aumento de la tasa de consumidores de cigarrillos, sin lugar a dudas es un factor determinante en el incremento del número de pacientes jóvenes que desarrollan carcinoma de pulmón y subsecuentemente metástasis cerebrales. Aproximadamente el 50% de los pacientes con tumores metastásicos cerebrales se presentan con lesiones únicas y el restante tienen dos o más lesiones (7). Un número significativo de casos son portadores de metástasis cerebrales sin manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón (8).

El carcinoma de mama es el segundo tipo más común de cáncer que produce depósitos cerebrales, las cuales se presentan en el 10% de los pacientes con cáncer avanzado (9). Algunos estudios reportan que alrededor del 30% de pacientes presentan metástasis sistémica que involucran otros órganos, así como pulmón, huesos e hígado (10). Las mujeres jóvenes y pre-menopáusicas son más propensas para desarrollar metástasis cerebrales que las post-menopáusicas.

El melanoma maligno representa el tercer tipo de cáncer metastásico cerebral más común. Aproximadamente, del 30 a 40% de los pacientes con melanoma maligno desarrollan enfermedad intracraneal (11). Las metástasis cerebrales de melanoma maligno son generalmente hemorrágicas y múltiples. El incremento de la incidencia de melanoma metastásico puede ser el resultado de un mejor control de la enfermedad extracraneal realizado con terapia biológica y quimioterapia.

El carcinoma de células renales y el carcinoma colono-rectal le siguen en frecuencia. Las metástasis del carcinoma de células renales, así como el melanoma, tienden a ser altamente vascularizadas y propensas a producir hemorragia intracraneal. Usualmente realizan un único depósito metastásico, así como lo hacen el cáncer de pulmón y el melanoma, y tienen el potencial de producir metástasis cerebrales tardías, que en ocasiones se presentan hasta después de una década de haberse resecado el tumor renal primario (12).

El cerebro es uno de los sitios menos frecuentes de metástasis en el carcinoma colono-rectal; éstos depósitos neoplásicos ocurren en aproximadamente el 5% de los pacientes (13). Un estudio reciente muestra un amplio porcentaje desproporcionado (aproximadamente 50%) de metástasis única localizada en la fosa posterior (cerebelo) en pacientes con carcinoma colono-rectales (7).

Estos cinco tipos de tumores metastásicos representan aproximadamente el 85% de todas las metástasis cerebrales (7). Un amplio número de otras neoplasias sis-

témicas puede desarrollar depósitos metastásicos en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma), otros tipos de carcinomas sistémicos, y aunque menos frecuente, algunas variedades de sarcoma (14). Aunque la mayoría de las series reportan que el carcinoma de pulmón es el tipo de cáncer más frecuente que desarrolla depósitos metastásicos en el cerebro, sin embargo; en nuestra serie de 67 enfermos con cáncer y metástasis cerebrales (Tabla No. 1), el carcinoma de mama es la neoplasia primaria metastásica más común (40%), le siguen en frecuencia; pulmón 28%, primario desconocido 16%, melanoma 3%, y otros 13%.

Patología

Distribución anatómica

La enfermedad metastásica intracraneal puede comprometer cualquiera de los tres compartimentos neuroanatómicos principales: duramadre, leptomeninges (espacio subaracnoideo), el parénquima cerebral. Las metástasis inicialmente involucran solamente un compartimento, a medida que crecen, invaden otros compartimentos, lo cual sucede en las lesiones parenquimatosas localizadas superficialmente en la sustancia gris, subyacente al sistema ventricular. Estas lesiones pueden alcanzar la piamadre el epéndimo, lo cual le permite tener acceso al espacio subaracnoideo ó al sistema ventricular, y así subsecuentemente diseminarse a través de las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). Alternativamente, los tumores localizados en el espacio subaracnoideo (carcinomatosis leptomenígea) alcanzan el parénquima cerebral a través de los espacios perivascuales de Virchow-Robin.

El compartimento más comúnmente comprometido en metástasis de carcinoma y sarcomas es el parénquima cerebral, mientras que los depósitos procedentes de leucemias involucran las leptomeninges. El carcinoma, además de producir metástasis en el parénquima cerebral, tiende a formar depósitos aislados en la duramadre. El carcinoma de próstata, más frecuentemente realiza metástasis en cráneo y vértebras, sin embargo; pueden presentarse lesiones intra-axiales. Las metástasis óseas procedentes de un carcinoma de próstata usualmente son osteoblásticas, pero en el cráneo éstas lesiones pueden simular un meningioma con hiperostosis. En general, es más frecuente la presencia de múltiples depósitos metastásicos cerebrales. En la tabla No. 2 se expone la relación cáncer sistémico y única ó múltiples metástasis cerebrales.

Aunque los depósitos metastásicos en el parénquima

cerebral pueden desarrollarse en cualquier región del SNC, es necesario realizar algunas consideraciones:

1.- La mayoría de las metástasis cerebrales son supratentoriales, siendo los hemisferios cerebrales la localización más común, donde el émbolo tumoral tiende a alojarse, particularmente en la interfase sustancia gris-blanca donde los vasos perforantes son de pequeño calibre.

Las metástasis hemisféricas son más frecuentes en los territorios vasculares correspondientes a la arteria cerebral media, comúnmente en las regiones vasculares limítrofes.

Los depósitos metastásicos también se desarrollan frecuentemente en los núcleos grises profundos y en la sustancia blanca, así como en el cerebelo.

Las lesiones en el tallo cerebral y médula espinal son raras, pero las metástasis pueden involucrar virtualmente cualquier región anatómica del SNC, incluyendo ciertas regiones especializadas, como los plexos coroideos, glándulas pineal y pituitaria.

La distribución topográfica de 165 metástasis cerebrales en 67 enfermos con cáncer estudiados en el Servicio de Neuro-Oncología del Instituto Oncológico Nacional de Guayaquil ION-SOLCA, se las representan en la tabla No. 3. Treinta de los casos presentaron metástasis única (n=30), y los lóbulos frontales se encontraron más frecuentemente comprometidos (10%), mientras que en los 37 casos con múltiples metástasis (n=135), los lóbulos parietales mostraron 50 depósitos metastásicos (37%) y los frontales solamente 32 lesiones (24%). Las localizaciones profundas como ganglios basales y en diencéfalo son infrecuentes. Aproximadamente el 85% de los depósitos metastásicos se encuentran localizados en el compartimento supratentorial.

En raras situaciones, el cáncer primario puede desarrollar depósitos metastásicos en tumores cerebrales preexistentes. La gran mayoría de éstos casos corresponden a metástasis desde un primario en pulmón o mama hacia un meningioma intracraneal, y muy raramente el huésped tumoral ha sido un schwannoma ó un glioma (15).

Hallazgos microscópicos

Las metástasis intraparenquimatosas tienden a expandirse como masas esféricas, y a establecer una interfase bien definida con el parénquima cerebral vecino. Esta característica se encuentra en contraposición con los márgenes difusamente infiltrantes de la mayoría de los tumores cerebrales primarios, y es de considerable importancia práctica para el patólogo, especialmente



cuando se estudia una pequeña muestra tumoral obtenida por biopsia, en ausencia de una neoplasia sistémica cuyo primario se desconoce.

Como se mencionó previamente, la gran mayoría de tumores que realizan depósitos metastásicos en el SNC son carcinomas; de cualquier manera, una variedad de sarcomas también lo pueden hacer (14). Para todos los tipos de tumores, la morfología de la lesión metastásica en muchos casos es similar a la de la neoplasia primaria. El grado de diferenciación puede mostrar variaciones, pudiendo ser desde patognomónico del órgano primario de origen, a ser pobremente diferenciado, que basado en criterios morfológicos, solamente se puede hacer el diagnóstico de carcinoma ó neoplasia maligna metastásica. El parénquima cerebral que rodea a una lesión metastásica, típicamente muestra astrogliosis reactiva, un hecho que debe ser considerado cuando se interpreta una muestra de biopsia obtenida con aguja, en la periferia vecina a la lesión.

Fisiopatología

En general, es aceptado el concepto de que la mayoría de los tumores metastásicos cerebrales son el resultado de una diseminación de células neoplásicas por vía hematogena. La microvasculatura cerebral se encuentra estructurada en forma distinta a los vasos sistémicos. Las células neoplásicas inicialmente se adhieren a la pared vascular y luego penetran la barrera hematoencefálica, la cual se encuentra formada por células endoteliales. Las células neoplásicas necesitan penetrar la membrana basal y los pies de los procesos astrocíticos antes de alcanzar el sitio definitivo que le permita la proliferación en el parénquima cerebral (16). Esta hipótesis referida como "la semilla y la tierra", ha sido propuesta en el proceso del cáncer metastásico (17). Las propiedades de las células tumorales, que determinan el desarrollo preferencial de metástasis cerebrales en ciertos tipos de cáncer incluyen la expresión cuantitativa de moléculas adhesivas específicas que permitan la adhesión preferencial a las células endoteliales cerebrales (18,19), y el incremento de la producción de ciertas enzimas degradativas, tal como la colagenasa tipo IV y heparinasa, que hacen posible la penetración de las células tumorales en la unión endotelial y membrana basal (20). Una vez que las células neoplásicas han penetrado la barrera hematoencefálica, proliferan en un microambiente apropiado y ciertos factores podrían estimular el crecimiento de las células tumorales metastásicas (21), el factor de crecimiento de fibroblastos, el cual normalmente se lo ha en-

contrado en niveles elevados, podría tener el efecto anteriormente mencionado (22).

De manera opuesta a los gliomas malignos, usualmente las metástasis crecen esféricamente bien delimitadas, que frecuentemente permiten realizar una resección quirúrgica completa. Otra característica capaz de establecer una diferencia, radica en el rápido crecimiento del tumor metastásico, en relación a un glioma (23). Los tumores metastásicos son sólidos con componentes quísticos como producto de necrosis central; algunos tumores, así como las metástasis de melanoma, coriocarcinoma, carcinoma de células renales y carcinoma testicular, son frecuentemente hemorrágicos y tienden a invadir las paredes vasculares (22).

Intervalo entre el diagnóstico inicial y metástasis cerebral

Los diferentes tumores primarios pueden producir depósitos metastásicos hacia el cerebro en momentos distintos durante el curso de la enfermedad: precoz (tumor primario oculto), sincrónico (simultáneo con el primario), y metacrónico (primario conocido). La mayoría de los tumores se propagan hacia el cerebro a través del flujo sanguíneo arterial, vía pulmonar; el cáncer pulmonar tiene el intervalo de latencia más corto entre el diagnóstico inicial de cáncer y metástasis cerebral, siendo éste de 6 a 9 meses (24,25). Aunque en estos pacientes, las metástasis cerebrales pueden presentarse durante el diagnóstico inicial de cáncer de pulmón, también las manifestaciones neurológicas pueden ser la forma de presentación inicial de enfermedad sistémica. De hecho, en un estudio de pacientes con cáncer de pulmón, pero sin ningún síntoma neurológico, el 6% presentaron evidencia tomográfica de metástasis cerebral (26). Los pacientes con cáncer de mama que desarrollan depósitos cerebrales tienen un intervalo de 2 a 3 años entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico de metástasis cerebral (9,27). Los melanomas también se diseminan hacia el cerebro con un intervalo de 2 a 3 años después del diagnóstico inicial. Se ha reportado que el cáncer de colon desarrolla depósitos cerebrales con un intervalo de 2 años a partir del diagnóstico inicial (13). El carcinoma renal tiene una media de diseminación al cerebro de aproximadamente 1 año (28,29). Debe recordarse que éstos son tiempos de intervalo promedio, y que puede observarse grandes variaciones en casos individuales.

Fisiopatológica de los síntomas y signos

Los síntomas y signos neurológicos pueden ser focales, generalizados ó falsos localizadores. Los signos focales pueden localizar el sitio de la metástasis cerebral ó ser falsos localizadores. Los signos generalizados son el resultado del incremento de la presión intracraneal, sea de manera gradual o súbita. Los signos falsos localizadores se originan por distorsión compresión de las estructuras distantes al tumor actual (30-32).

Los síntomas neurológicos se presentan por diferentes causas:

1.- Destrucción ó reemplazo del tejido cerebral por el tumor metastásico, lo cual es probablemente inusual. La necrosis central observada patológicamente en TC IRM es necrosis tumoral, más no, destrucción del tejido cerebral. Cuando un tumor cerebral es tratado con esteroides, radioterapia, ó con resección quirúrgica, los signos neurológicos usualmente mejoran ó desaparecen, de tal forma que si una región sustancial del tejido cerebral ha sido destruida por el tumor, los síntomas deberfan de persistir.

2.- Desplazamiento del tejido cerebral por el rápido crecimiento de la neoplasia metastásica es la causa común de los síntomas focales. El crecimiento de la masa comprime el parénquima cerebral vecino y distorsión la anatomía normal. Además, la hemorragia, formación quística ó necrosis intratumoral pueden incrementar su volumen, rápidamente comprimir el cerebro normal y causar síntomas focales agudos.

3.- "Irritación" por el tumor ó el edema perilesional sobre la sustancia blanca probablemente sea el causal de la alta incidencia de crisis convulsivas. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, es probable que juegue un papel importante los cambios en la composición de los líquidos extracelulares, causados por la ruptura de la barrera hematoencefálica. En los casos de metástasis por melanoma, que invaden directamente la sustancia gris, las crisis convulsivas son más frecuentes que en aquellos casos que invaden la sustancia blanca.

4.- El edema cerebral incrementa el tamaño de la masa, y posteriormente comprime el parénquima cerebral vecino.

5.- Las hernias cerebrales se originan por el incremento de presión producido por la metástasis y el edema perilesional. Los sitios y efectos comunes de hernias producidos por tumores supratentoriales son:

a.- La hernia de la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz cerebral comprime las regiones anteriores de ambos lóbulos frontales y produce síntomas clínicos como incontinencia urinaria y respuestas plantares extensoras. La arteria cerebral anterior (ipsilateral) puede encontrarse comprometida y causar isquemia en el lóbulo frontal.

b.- A nivel tentorial, el uncus del lóbulo temporal ó la circunvolución del hipocampo, ó ambas, herniadas desplazan al tallo cerebral hacia el lado contralateral comprimiendo el pedúnculo cerebral opuesto contra la tienda del cerebelo, condicionando la presencia de una hemiparesia ipsilateral. El uncus herniado puede comprimir el tercer nervio craneal y la arteria cerebral posterior ipsilateral. La compresión del motor ocular común, inicialmente produce dilatación pupilar y posteriormente parálisis completa. La compresión de la arteria cerebral posterior puede causar isquemia ó infarto de lóbulo occipital ipsilateral. En raras ocasiones ambas arterias cerebrales posteriores pueden ser comprimidas por herniación masiva y producir infarto occipital bilateral, y consecuentemente ceguera cortical.

c.- La expansión de la masa supratentorial puede desplazar el diencéfalo en forma caudal ó contralateral, produciendo un deterioro progresivo del nivel de conciencia, evolucionando al coma. Los desplazamientos laterales pueden obstruir el tercer ventrículo y agujero de Monro, produciendo dilatación ventricular e incrementando la presión intracraneal pre-existente. Estos conos de presión rostro-caudal pueden producir hemorragias en el tallo cerebral (lesiones de Duret).

d.- Una masa grande en el compartimento supratentorial causa herniación de las amígdalas cerebelosas en el agujero magnum en aproximadamente la tercera parte de los casos, y esto es particularmente común en casos de tumores en la fosa posterior. La compresión de la región baja del tallo puede ser de forma aguda y producir apnea como signo inicial, seguido por disminución de la conciencia. Una segunda forma de hernia frente a un tumor en la fosa posterior es aquella producida por el desplazamiento rostral del vermis cerebeloso a través de la hendidura tentorial (hernia ascendente) (33). Esta hernia ascendente comprime el tallo cerebral a nivel mesencefálico, produciendo anomalías pupilares y en la motilidad ocular, igualmente evolucionar a la formación de hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio (hidrocefalia obstructiva) ó por obliteración de la cisternas perimesencefálicas (hidrocefalia comunicante).

6.- Compresión de las estructuras venosas e incremento de la resistencia en la absorción de LCR, producido por la elevación de la presión ejercida por la neoplasia (34,35).



Presentación clínica

El Instituto Oncológico Nacional ION - S.O.L.C.A. es el mayor centro de referencia de patologías oncológicas en la ciudad de Guayaquil. En el Servicio de Neuro-Oncología se realizó un análisis retrospectivo de 67 expedientes clínicos y radiológicos de pacientes con cáncer y enfermedad metastásica cerebral, comprendido en un período de tiempo entre enero de 1996 a diciembre de 1997. Los síntomas y signos de presentación clínica inicial de la enfermedad metastásica cerebral se presentan en la tabla No 4.

Cefalea.- Este síntoma puede ser focal ó generalizado, y se presenta en el 50% ó menos de los pacientes con metástasis cerebrales (36,37). Cuando la cefalea es focal, ésta tiene valor localizador. Simonescu (38) reporta que en el 72% de sus pacientes, la cefalea fue localizada en el sitio de la metástasis, pero en la mayoría de los pacientes (85%) examinados en nuestro Servicio, la cefalea es difusa, es decir; sin valor localizador. La clásica "cefalea tumoral cerebral", la cual se presenta en la minoría de los pacientes, es leve al inicio, comienza al despertar en la mañana, desaparece luego de levantarse y recurre durante la mañana. La cefalea incrementa gradualmente en frecuencia, duración y severidad, inclusive en los estadios tardíos, es casi constante y puede asociarse con otros signos de elevación de la presión intracraneal, incluyendo tendencia al sueño, náuseas y vómitos. La cefalea como síntoma aislado es más común en pacientes con múltiples metástasis que en aquellos con una única lesión. La cefalea es más común en pacientes con metástasis en el cerebelo que en aquellos con metástasis en los hemisferios cerebrales. Raramente, los pacientes con lesiones grandes en la región frontal refieren cefalea severa y recurrente, sin presentar otros signos ó síntomas, pero casi todos los pacientes con tumores cerebrales que refieren cefalea tienen otros síntomas ó signos. Además, un tumor cerebral oculto puede ocasionalmente presentarse clínicamente como una clásica migraña (39).

La cefalea en un tumor cerebral probablemente se produce cuando el efecto de masa producido por la lesión ejerce tracción en las estructuras intracraneales sensibles al dolor, tal como la duramadre en la base del cerebro, nervios craneales, sobre los grandes senos venosos. El cerebro por sí mismo es insensible al dolor. Esta cefalea implica un incremento en la presión intracraneal, sea ésta focal ó difusa. La implicación clínica es que muchos pacientes, particularmente los pacientes con edad avanzada; con cerebros atróficos pueden acomodar la masa tumoral sin incrementar la presión intracraneal,

en éstos casos, es poco probable que exista cefalea.

La cefalea causada por metástasis cerebral usualmente se acompaña de incremento en la presión intracraneal, y consecuentemente se podría predecir una alta frecuencia de edema de papila en estos enfermos. Lo contrario a ésta presunción, es verdad. En la serie reportada por Young y col (40), el 53% de los enfermos refirieron cefalea, pero el 26% presentaron edema de papila. En los casos de tumores cerebelosos, la cefalea estuvo presente en el 70% y edema de papila en solamente el 25%. más aún, cefalea fue el síntoma de presentación inicial en el 53% de nuestros enfermos, y solamente el 12% de ellos presentaron edema de papila. Cerca del 50% de los enfermos con metástasis cerebrales, no tienen cefalea como síntoma de presentación clínica inicial, y el 75% de los pacientes no presentan edema de papila. La ausencia de este síntoma y signo distintivos de tumor cerebral no excluye una metástasis cerebral sintomática.

Déficits motores focales.- El segundo síntoma más frecuentemente reportado en la mayoría de las series de pacientes es el déficit motor localizado, el cual puede fluctuar desde el desarrollo gradual de una leve monoparesia ó hemiparesia a una hemiplejía aguda. En la serie de Paillas y Pellet (41), debilidad focal fue un síntoma de presentación en el 18% de los casos, pero estuvo presente en el 67% de los enfermos al momento de confirmación del diagnóstico. En nuestros enfermos, la debilidad focal fue un síntoma de presentación inicial en el 39% de los casos, pero durante el examen neurológico el déficit motor se manifestó en el 43%, correspondiendo el 39% a hemiparesia leve ó moderada y 13% a un déficit severo. El déficit motor usualmente es un síntoma localizador para el tumor en el hemisferio contralateral, pero los efectos del tumor y el edema que lo rodea pueden ser tan ampliamente difusos que no localiza con certeza la lesión en el área motora de ese hemisferio. Los mencionados autores notaron que las alteraciones motoras son más frecuentes que las sensitivas, aún cuando los tumores metastásicos se encuentren más frecuentemente localizados en la circunvolución post-central que en la pre-central. En nuestros enfermos, solamente el 6% de ellos presentaron alteraciones sensitivas somáticas como síntoma inicial.

Cambios mentales.- Las alteraciones mentales son las manifestaciones iniciales en el 30% de los casos. Los cambios mentales ó de conducta podrían ser producidos por alteraciones de la función cerebral ó por anormalidades cerebrales más generalizadas. Las anormalidades focales de la función mental incluyen alteraciones como afasia, alexia, acalculia, agnosia, apraxia, amnesia, y en

ocasiones cambios en la vida afectiva; usualmente depresión (42). Alteraciones en las funciones cognitivas fueron síntomas de presentación inicial en el 18% de nuestros enfermos. Es más común encontrar alteraciones mentales y de conducta en pacientes con múltiples metástasis, ó en lesiones localizadas estratégicamente que producen incremento de la presión intracraneal. En los estados iniciales, típicamente los enfermos se encuentran despiertos, aunque ellos pueden referir que duermen más tiempo de lo usual. Ellos refieren dificultad en la memoria y para la concentración, los familiares han notado apatía, tendencia al sueño ó irritabilidad. A pesar que el enfermo niega encontrarse deprimido, frecuentemente se realiza una consulta al psiquiatra antes de realizarse una tomografía computada (CT) de cerebro. Si no se realiza el diagnóstico y el enfermo no es tratado, los síntomas usualmente progresan y se intensifican, evolucionando con disminución del estado de alerta, incremento del sueño, deterioro de la memoria, y finalmente con pérdida de la orientación (al inicio, para el tiempo, y finalmente para lugar y persona).

Convulsiones.- Las crisis convulsivas focales ó generalizadas son más frecuentes en pacientes con múltiples metástasis y en casos combinados de metástasis cerebral y leptomeníngea (43). Las convulsiones también se presentan en casos de metástasis de melanoma, ya que éstas lesiones tienden a ser múltiples y localizadas en la corteza, más que en la sustancia blanca subcortical. Cascino y col (13) reportan que las crisis convulsivas afectan al 25% de los pacientes con metástasis procedentes de cáncer de colon (50% con múltiples metástasis); Byrne y col (11) notaron crisis convulsivas en el 56% de los pacientes con metástasis de melanoma (60% con metástasis múltiples). Las convulsiones son usualmente de inicio focal, y tienen valor localizador; rara vez son falsas localizadoras (30). En la serie de Paillas y Pellet (41), las convulsiones fueron síntomas de presentación en el 19% de los pacientes estudiados, pero a la fecha en que se establece el diagnóstico, el 39% de ellos presentaban convulsiones. En la serie de Simonescu (38) el 29% presentaron convulsiones. En nuestra serie de 67 enfermos con metástasis cerebrales, las crisis convulsivas se presentaron como manifestaciones neurológicas iniciales en el 30% de los casos, siendo más comunes las de tipo generalizadas (21%), y focales motoras en el 9%. Cohen y col (44) reportan una incidencia del 18% de crisis convulsivantes como síntoma de presentación, y del 10%, ya sea con anticonvulsivantes profilácticos ó no. Aunque las convulsiones son frecuentes, sin embargo; el estado convulsivante es raro, pero puede ser devastador en un paciente con metástasis cerebrales. Posterior a una

crisis convulsiva, el paciente puede presentar una parálisis de Todd en sus extremidades, la cual usualmente es transitoria, con una recuperación que fluctúa entre varios minutos y pocas horas, pero en ocasiones convulsiones únicas ó repetitivas llevan a una parálisis permanente de las extremidades involucradas. La parálisis de Todd se presenta más frecuentemente en pacientes con metástasis cerebrales que en aquellos con crisis focales sin tumor; la cual, probablemente se produce cuando la convulsión incrementa el flujo y volumen sanguíneo, empeorando la presión intracraneal previamente elevada y condicionando isquemia focal y en ocasiones infarto. Bajo éstas circunstancias, las convulsiones podrían causar una hernia transtentorial. Los episodios de parálisis transitoria u otra pérdida de la función neurológica pueden simular un ataque de isquemia transitoria ó migraña complicada.

Otros síntomas de presentación.- La ataxia de la marcha es un síntoma prominente cuando el tumor compromete el cerebelo ó el tallo cerebral. Ocasionalmente, la ataxia puede ser un síntoma de un depósito metastásico grande en el lóbulo frontal, ó hidrocefalia causada por obstrucción de las vías de circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). La ataxia producida por hidrocefalia puede ser aliviada al realizar una derivación ventricular de LCR. Ataxia de la marcha fue un síntoma de presentación clínica al momento del diagnóstico de metástasis cerebral en el 10% de nuestros casos. Raramente una lesión parietal produce una forma unilateral de ataxia, llamada ataxia óptica, en la cual los movimientos de las extremidades, guiados visualmente, se realizan pobremente (45).

Afasia fue un síntoma prominente de presentación en alrededor del 10% de los pacientes en la serie de Young y col (40), un síntoma aislado (1%) en la serie de Paillas y Pellet (41), y observado en el 4% de los casos de Hildebrand (46). Las manifestaciones clínicas de alteración en el lenguaje correspondieron al 15% de nuestros pacientes, existiendo una adecuada correlación clínica-patológica. Afasia es un excelente síntoma localizador cuando se presenta en ausencia de otros cambios cognitivos.

Los cambios sensitivos son síntomas infrecuentes en todas las series, a pesar de que el lóbulo parietal, sitio de la corteza sensitiva, se encuentra comprometida en muchos pacientes. En los 67 enfermos de nuestra serie se registraron 165 metástasis cerebrales, 37 de ellos (55%) presentaron múltiples depósitos metastásicos (n=135), cincuenta metástasis (37%) se encontraron localizadas en el lóbulo parietal, siendo la región más frecuentemente comprometida. Sin embargo, solamente el 6% de



ellos presentaron alteraciones de la sensibilidad somática. Las anomalías visuales, usualmente una hemianopsia (7%), fueron síntomas prominentes de presentación clínica en nuestra serie.

Diagnóstico por imagen

Adicionalmente a los procedimientos diagnósticos comunes y estudios de laboratorio, rutinariamente realizados a los pacientes con cáncer, los estudios neurodiagnósticos son utilizados frecuentemente en la detección de las metástasis que comprometen al SNC. La angiografía cerebral, TC e imagen por resonancia magnética (IRM) constituyen los estudios de neuroimagen comúnmente utilizados para la evaluación neurodiagnóstica de las metástasis cerebrales. Estos estudios de imagen brindan información diagnóstica, y lo más importante, la localización anatómica de la lesión. Esta información es muy importante para el radioterapeuta al planear el tratamiento, y para el neurocirujano en el manejo quirúrgico de éstas lesiones (colgajos cutáneos y óseos, incisiones corticales y resección de la neoplasia).

El mejor estudio diagnóstico para metástasis cerebrales es la IRM. Típicamente, las metástasis cerebrales tienden a ser esféricas, con formación de edema peritumoral, y localizadas en la unión de la sustancia gris-blanca. Con excepción de las metástasis corticales miliares, una IRM reforzada con gadolinium, si es negativa, se descarta la posibilidad de metástasis cerebrales, como causa de sintomatología neurológica. La IRM reforzada con gadolinium tiene ventajas sobre la TC; es más sensible, muestra lesiones pequeñas que no son detectadas por TC, particularmente en el tallo cerebral ó el cerebelo (47-49). De igual manera, es más conveniente, ya que el material de contraste es más seguro. Considerando que cualquier síntoma aislado, ó una constelación de síntomas neurológicos pueden ser causados por tumores metastásicos en el SNC, incluyendo a los casos asintomáticos, se debe realizar una IRM en cualquier paciente con cáncer, quien presente alteraciones inexplicadas en las funciones cerebrales, así como en aquellos pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar depósitos metastásicos y se encuentran en una situación potencial de tratamiento sistémico curativo. Ejemplo de esto, incluyen a pacientes con cáncer de pulmón que son considerados para resección quirúrgica del tumor primario, y pacientes con cáncer metastásico de melanoma ó de células pequeñas de pulmón que van a recibir inmunoterapia ó quimioterapia sistémica. Se debe realizar imágenes

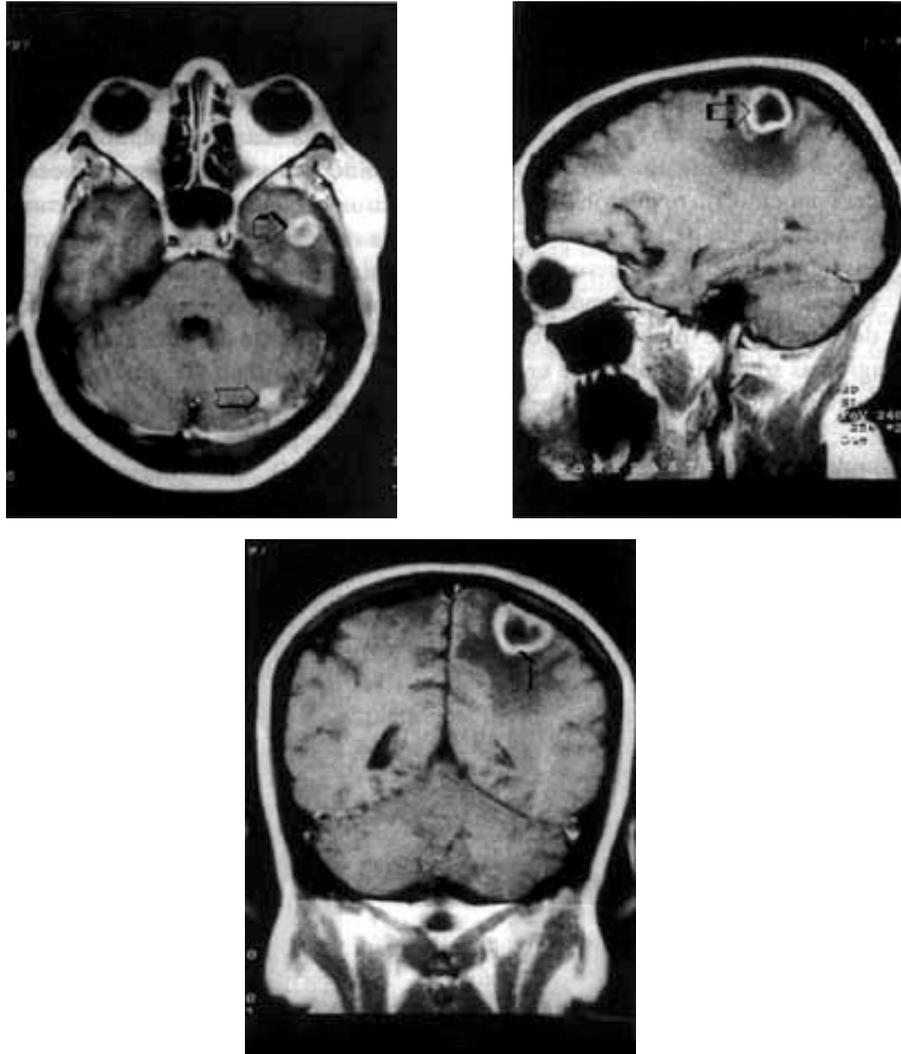
potenciadas en T1, densidad de protones y T2, previo a la administración del material de contraste. Las imágenes no reforzadas en T1, frecuentemente no revelan una lesión metastásica, a menos que sea hemorrágica, en cuyo caso la imagen es hiperintensa. Las lesiones calcificadas se encuentran asociadas a ausencia de señal. Las imágenes potenciadas en T2 son casi siempre positivas, revelando un área de alta intensidad en la sustancia blanca, usualmente incluye la neoplasia y el edema perilesional. Ocasionalmente, la intensidad del tumor es menor que la del edema, lo cual permite una fácil identificación y localización. Casi todos los tumores metastásicos son hiperintensos posterior a la administración de contraste (gadolinium-DPTA) en las imágenes potenciadas en T1, lo que permite una clara identificación del tamaño, forma y localización de la metástasis. Estas lesiones usualmente son esféricas y bien delimitadas del edema perilesional. El centro de la lesión es desprovisto del contraste, pero rodeado por un anillo hipercaptante (Figura No. 1). La IRM multiplanar permite una localización exquisita del tumor, lo cual es de mucha utilidad cuando se considera la posibilidad de terapia local. La IRM reforzada con altas dosis de gadolinium mejora la calidad de la imagen y podría permitir la detección de un número adicional de metástasis (49).

La presencia de lesión única detectada en TC ó IRM en un paciente con cáncer sistémico no es una indicación inequívoca para metástasis cerebral. Debe considerarse la posibilidad de que aquella lesión pueda corresponder a un absceso cerebral, glioma maligno ó un meningioma. Frente a ésta situación, podría requerirse una biopsia, ó preferiblemente una resección quirúrgica de la lesión.

Diagnóstico diferencial

El cuadro clínico, combinado con los resultados obtenidos por IRM reforzada con gadolinium, usualmente establece el diagnóstico de metástasis cerebral con una certeza razonable. El diagnóstico definitivo de metástasis cerebrales no puede realizarse solamente en base de los resultados de una TC; la certeza absoluta requiere de biopsia esterotáxica (50,51). Aún, frente a una imagen tomográfica típica, esto es solamente sugestivo, pero no es prueba de metástasis cerebral, pudiendo corresponder a otro tipo de lesión, por ejemplo una neoplasia primaria, absceso u otro tipo de lesión (52). La figura No. 2 muestra algunas patologías que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de metástasis cerebral.

Figura No. 1



IRM potenciada en T1 (TR 450/TE 15) reforzada con gadolinium en una paciente con carcinoma de mama y múltiples metástasis cerebrales. Plano axial (superior izquierda) que muestra dos lesiones hipercaptantes; una de aspecto anular en el lóbulo temporal izquierdo rodeada de edema, y otra en el hemisferio cerebeloso ipsilateral (flechas). Plano coronal (superior derecha) que muestra una lesión cortical parietal izquierda, hipercaptante en la periferia. Plano sagital (inferior) con una lesión anular cortical asociada a edema moderado (flecha).

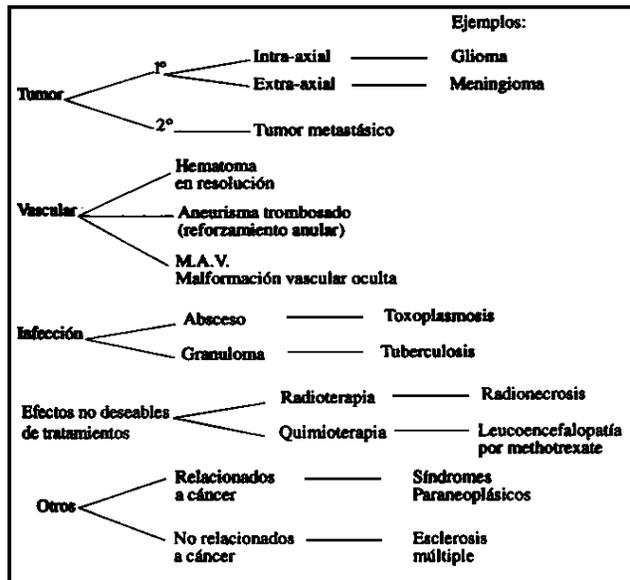


Figura No. 2

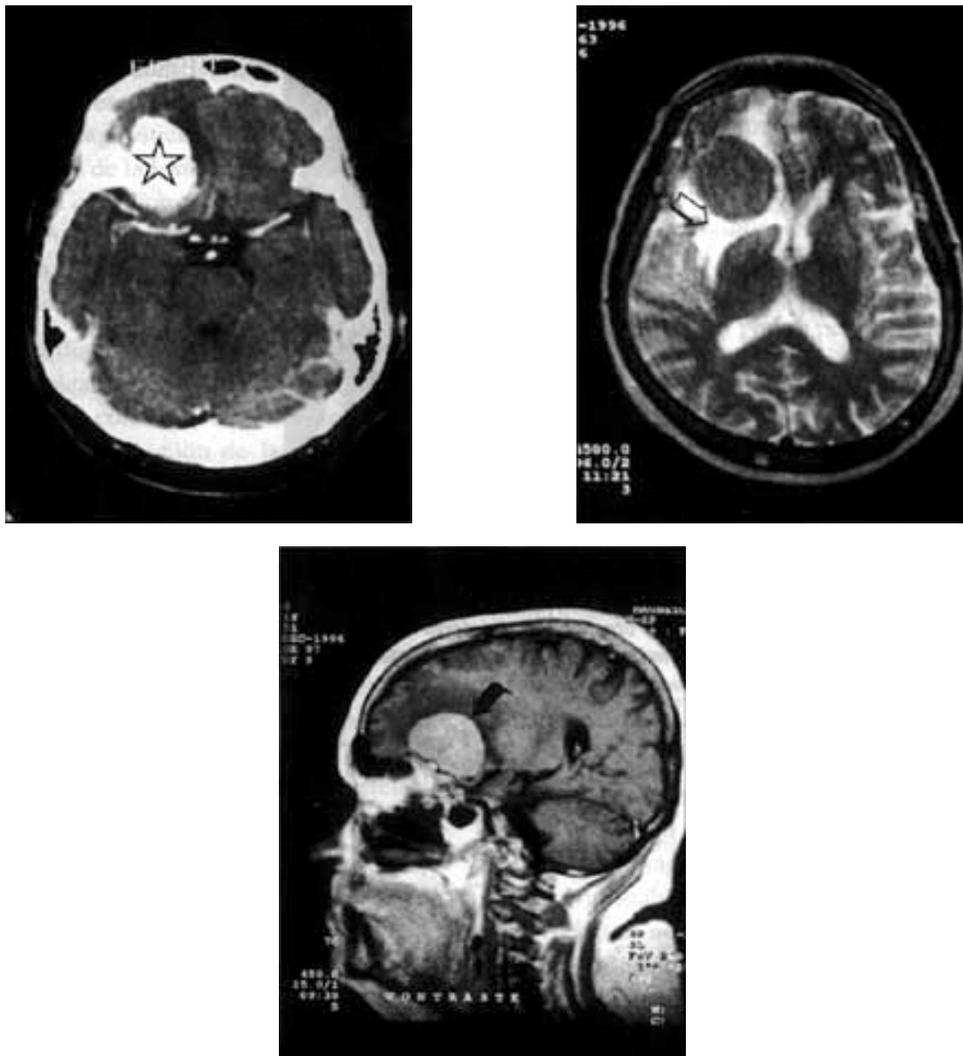
Diagnóstico diferencial de metástasis cerebral. El diagrama ilustra las múltiples entidades patológicas que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, dirigido a establecer las conductas terapéuticas.



La presencia de múltiples lesiones intracraneales refuerza la posibilidad diagnóstica, y un cáncer sistémico hace el diagnóstico aún más probable. Sin embargo; en un estudio, 6 de 54 pacientes con lesión cerebral única en presencia de cáncer conocido, no revelaron ser metástasis en el estudio histopatológico de las muestras obtenidas por biopsia, más aún; 3 de ellas no fueron lesiones neoplásicas (52). En casos de dudas diagnósticas por imágenes de TC, debe realizarse biopsia esterotáxica (50,51). Los meningiomas son distinguibles de una metástasis por el reforzamiento homogéneo en la fase con-

trastada de TC, relativa ausencia de edema peritumoral, y su implante en la duramadre del calvarium, hoz cerebral, ó en la base craneal, aún en enfermos con cáncer conocido. Lo anteriormente expresado sucede en uno de nuestros pacientes: Mujer con carcinoma ductal infiltrante de mama con un cuadro neurológico de presentación caracterizado por epilepsia de inicio tardío, la TC mostró una neoplásica hipercaptante del medio de contraste, localizada en relación al ala del esfenoides, con edema peritumoral. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica correspondió a un meningioma (Fig. 3).

Figura No. 3



Estudios de neuroimagen (TC/IRM) en una paciente con cáncer de mama. TC contrastada (superior izquierda) que muestra una lesión homogéneamente hipercaptante del contraste sobre el ala esfenoidal (estrella). IRM en plano sagital (superior derecha), potenciada en T1 (TR 450/TE 15) reforzada con gadolinium que revela una neoplasia homogéneamente hiperintensa localizada hacia la fosa anterior (flecha). IRM en plano axial (inferior), potenciada en T2 (TR 4500/TE 96) que muestra la lesión isointensa en relación al parénquima cerebral, nótese la hiperintensidad correspondiente a edema peritumoral (flecha). Histopatología: Meningioma.

Los depósitos metastásicos procedentes de mama, próstata, mieloma, u otros cánceres, alcanzan el calvarium ó la hoz del cerebro (metástasis durales), sin embargo; pueden ser vascularizados por ramas de la arteria carótida externa, siendo imposible el diagnóstico tomográfico diferencial entre metástasis y meningioma, excepto por biopsia (53,54). Los meningiomas son tumores benignos y potencialmente curables, reportados por presentarse más frecuentemente en mujeres con cáncer de mama, que en mujeres sin ésta malignidad (55,56), ó en hombres y mujeres con otros tipos de cáncer (57), adicionalmente un cáncer de mama puede producir depósitos metastásicos en un meningioma. Otros tumores primarios, tales como los neurinomas en el ángulo pontocerebeloso, ó adenomas de hipófisis, en ocasiones es imposible distinguirlos de una metástasis cerebral en la misma región. Los infartos cerebrales pueden confundirse con una metástasis, pero la confusión no se presenta en la etapa aguda del ictus, ya que el infarto no se refuerza, de hecho, las imágenes por TC son completamente normales 24 horas después del inicio del cuadro oclusivo vascular. Si el estudio es realizado después de algunos días, se desarrolla el reforzamiento con el medio de contraste y puede ser intenso entre los días 10 al 21 después del ictus.

La hemorragia cerebral aguda es hiperdensa en la fase no contrastada de la TC, pero puede aparecer normal en IRM. Los reforzamientos anormales no se visualizan tempranamente, pero pueden aparecer 3 ó 6 semanas después de la hemorragia, momento en el cual el coágulo es isodenso, y desarrollarse un reforzamiento anular con el material de contraste, simulando una metástasis ó un absceso cerebral. Un reforzamiento en fase temprana de una hemorragia cerebral sugiere que ésta se desarrolló desde una metástasis vecina.

Un absceso cerebral no puede ser distinguido de una metástasis cerebral solamente en base de imagen por TC. Los abscesos cerebrales usualmente se desarrollan en pacientes inmunosuprimidos, particularmente en aquellos que tienen condiciones en las cuales las metástasis cerebrales no son comunes, tal como enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la enfermedad de Hodgkin, un absceso por toxoplasma puede simular un tumor, y podría necesitarse una biopsia para establecer un diagnóstico correcto.

La radionecrosis cerebral produce una lesión hipo-isodensa rodeada por edema, frecuentemente reforzada por el contraste, el cual puede ser de tipo anular (simu-

lando una metástasis ó un absceso), u homogénea. Es difícil establecer el diagnóstico, diferenciar por imágenes tomográficas entre radionecrosis y una metástasis cerebral recurrente en un paciente previamente irradiado.

La esclerosis múltiple puede caracterizarse por la existencia de una ó más lesiones reforzadas con el contraste; indistinguibles de un tumor cerebral (58,59). Sin embargo, éste reforzamiento desaparece después de 6 ó 8 semanas, y pueden estar presentes otras lesiones no hipercaptantes del contraste; hallazgos no usuales en metástasis.

La leucoencefalopatía por methotrexate puede observarse como hiperintensidades de la sustancia blanca en las secuencias potenciadas en T2 de la IRM (hipodensidades en TC), usualmente bilaterales y asociadas a dilatación ventricular. La falta de reforzamiento con contraste las distingue de un depósito metastásico.

Abordaje diagnóstico en el paciente con cáncer primario desconocido

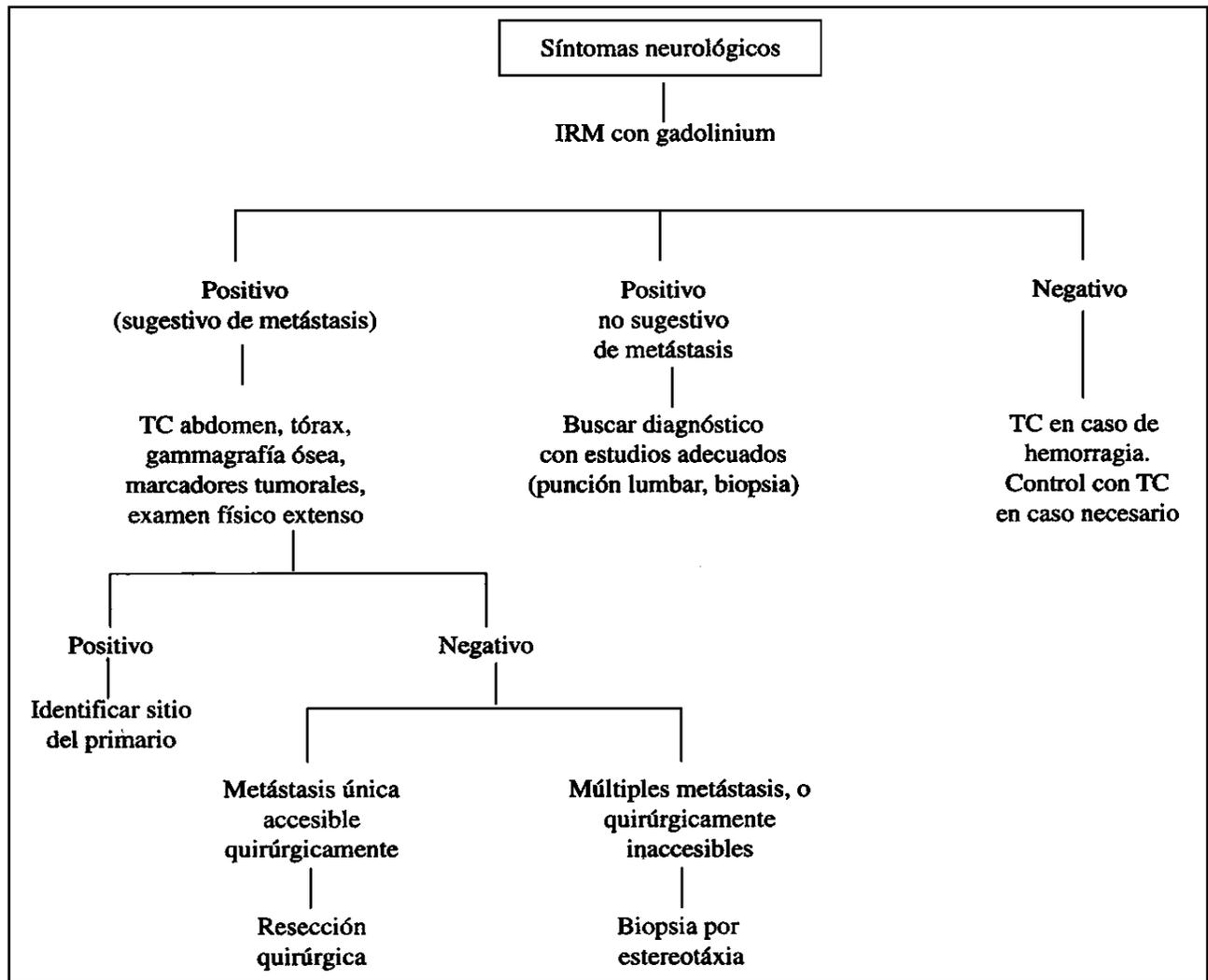
Existen enfermos, en quienes no se ha encontrado un cáncer sistémico, pero presentan síntomas que ponen de manifiesto el compromiso del SNC, y se sospecha la presencia de una metástasis cerebral. Como se ha indicado previamente, el mejor estudio por imagen es la IRM, pero no es un estudio neurodiagnóstico infalible; algunas patologías inflamatorias parasitarias, micóticas ó tuberculosas pueden simular una metástasis cerebral (60). De igual manera, existen neoplasias primarias en el SNC con características inusuales de imagen en TC ó IRM que fácilmente inducen al error diagnóstico de un depósito metastásico, y frente a éstas situaciones es necesario mantener un alto índice de sospecha e incluirlas en el diferencial diagnóstico por imagen (61).

Frente a un paciente sin cáncer conocido, que presenta síntomas neurológicos, y los resultados de la IRM contrastada son sugestivos de una lesión metastásica; primero se debe buscar el sitio del tumor primario maligno antes de iniciar el tratamiento de la metástasis (62). Considerando que un número importante de las metástasis cerebrales son procedentes del pulmón, sean desde un primario en pulmón, ó desde una metástasis pulmonar, se debe dirigir una atención cuidadosa al tórax. En una serie de 19 metástasis cerebrales sin un primario conocido, 11 se originaron en pulmón (46). En otra serie

de 23 pacientes, el sitio primario fue identificado por autopsia en solamente 14 casos; 10 en pulmón, 3 en riñón, y 1 en colon (62). En caso que lá Rx. de tórax y la citología de esputo sean negativas, es de mucha utilidad una TC ó IRM de tórax. La presencia de una lesión sospechosa conduce a la realización de una broncoscopía, biopsia por punción ó exploración quirúrgica. La exploración física cuidadosa podría detectar tumores que se originan en el recto, testículo, próstata, mama, ó piel (melanoma). La gammagrafía ósea puede detectar metástasis óseas, susceptibles para estudio de biopsia. De igual manera, la TC de abdomen y pelvis es de gran utilidad para el estudio de un cáncer renal oculto, u otra

neoplasia. Los marcadores tumorales ocasionalmente son de utilidad. Las series radiológicas del sistema gastrointestinal alto y bajo podrían ser de utilidad. Si a pesar de realizarse los estudios anteriormente mencionados, y no se ha encontrado una malignidad primaria extracraneal, está indicada la realización de una resección quirúrgica si la metástasis cerebral es única y accesible quirúrgicamente, ó en caso contrario una biopsia estereotáxica para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento. El abordaje diagnóstico en pacientes sin cáncer conocido se resume en la figura No. 4.

Figura No. 4



Abordaje diagnóstico en pacientes sin cáncer conocido

Conclusiones

Las metástasis al cráneo y a los contenidos intracraneales son las complicaciones neurológicas metastásicas más comunes del cáncer. Los depósitos metastásicos en el cráneo son más comunes que las metástasis en el parénquima cerebral, éstas últimas son más sintomáticas. Las metástasis cerebrales son causa común de incapacidad y muerte en enfermos con cáncer. En la mayoría de las series reportadas, el carcinoma de pulmón, mama y melanoma son los tipos de cáncer más frecuentes que desarrollan depósitos metastásicos en el cerebro. Sin embargo, lo observado en nuestros 67 enfermos con tumores primarios y metástasis cerebral muestra que el carcinoma de mama es la malignidad más frecuente, seguido de carcinoma de pulmón y en tercer lugar cáncer con primario desconocido. El melanoma es una neoplasia maligna relativamente frecuente en nuestro medio, pero tiene una incidencia muy baja para desarrollar metástasis en el SNC, lo cual contrasta con otras series reportadas en la literatura, probablemente relacionada a grupos étnicos; todos los enfermos incluidos en nuestro estudio son de raza mestiza.

La presencia de múltiples metástasis cerebrales (55%) es más frecuente en la mayoría de las neoplasias sistémicas, sin existir diferencias significativas entre sitios primarios ni estirpe histopatológicas. Los compartimentos intracraneales clásicamente se los ha dividido en supratentorial e infratentorial, y la distribución topográfica intracraneal de la enfermedad metastásica cerebral es mayor para el compartimento supratentorial; 87.5 vs. 12.5%. Pero si consideramos la capacidad de volumen de cada una de ellas, no existen diferencias significativas en la distribución de los depósitos metastásicos. Los de-

pósitos metastásicos se localizan más frecuentemente en la unión sustancia gris y blanca de la corteza cerebral, y los núcleos grises profundos no son sitios comunes. Los síntomas más comunes de presentación neurológica inicial son cefalea, déficit motor focal, crisis convulsivas y cambios mentales; usualmente se presentan con más de un síntoma ó signo. En los casos de cáncer sistémico conocidos y con síntomas neurológicos, el estudio de neuroimagen más confiable para establecer el diagnóstico de metástasis cerebral es la IRM contrastada. Antes de la disponibilidad de la TC e IRM, las manifestaciones clínicas de metástasis cerebral eran frecuentemente confundidas con enfermedad vascular cerebral. Estos errores diagnósticos aún se los encuentran, especialmente cuando la TC es realizada sin medio de contraste. Síntomas neurológicos, así como crisis convulsivas, demencia, hemiparesia, afasia ó cefalea hacen el diagnóstico de metástasis cerebral lo más temido por el paciente, y frecuentemente lo conducen a abandonar el tratamiento. Con un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo, usualmente los síntomas neurológicos pueden ser revertidos, y frecuentemente los pacientes pueden regresar a sus actividades regulares.

La selección racional de la terapia apropiada para los enfermos con metástasis cerebral requiere de un diagnóstico preciso, localización y determinación de los criterios pronósticos. Los factores pronósticos mayores de la enfermedad metastásica cerebral son el estado neurológico, intervalo metastásico, y la extensión sistémica de la enfermedad. La respuesta terapéutica es determinada por múltiples factores, incluyendo histología tumoral, radiosensibilidad, volumen tumoral, localización, y efectividad de la terapia sistémica. El grado de la respuesta a la terapia se correlaciona con la duración y la calidad de sobrevida.

Tabla No. 1

Cáncer primario	Número de pacientes	(%)
Mama	27	40
Pulmón	19	28
Desconocido	11	16
Melanoma	2	3
Miscelánea:		
Tiroides	2	
Endometrio	1	
Riñón	1	
Próstata	1	13
Esófago	1	
Estómago	1	
Sarcoma	1	

Tumores primarios en 67 pacientes con metástasis cerebrales. Instituto Oncológico Nacional ION SOLCA.

Tabla No. 2

Número de pacientes (%)	Cáncer Primario	Metástasis única (%)	Metástasis múltiples (%)
27 (40)	mama	11 (40.7)	16 (59.3)
19 (28)	pulmón	8 (42.0)	11 (57.0)
11 (16)	desconocido	4 (36.5)	7 (63.5)
6 (9)	abdómen y pélvis	4 (66.5)	2 (33.5)
2 (3)	melanoma	1 (50.0)	1 (50.0)
2 (3)	tiroides	2 (100)	1 (50.0)
67		30	37

Número de metástasis y cáncer primario en 67 pacientes con metástasis cerebrales. Instituto Oncológico Nacional ION SOLCA.

Tabla No. 3

Localización Intracraneal	Metástasis única en 30 casos	(%)	Metástasis múltiples (n = 135) en 37 casos	(%)
Supratentorial:				
L. frontal	10	33	32	24
L. parietal	6	20	50	37
L. temporal	5	17	14	10
L. occipital	3	10	12	9
Ganglios basales			9	7
Diencéfalo			1	1
Infratentorial:				
Cerebelo	5	17	17	12
Tallo cerebral	1	3		
	n = 30	100%	n = 135	100%

n = número; L = lóbulo

Distribución topografía de 165 metástasis cerebrales en 67 enfermos con cáncer, Instituto Oncológico Nacional, ION SOLCA

Tabla No. 4

Síntomas	% de 67 pacientes *	Signos	% de 67 pacientes*
Cefalea	53	Alteraciones de funciones cognitivas	16
Debilidad focal	39	Hemiparesia	43
Cambios mentales	18	- Leve a moderada	39
Ataxia de la marcha	10	- Severa	13
Convulsiones:	30	Disminución hemisensitivas	3
- Focales motoras	9	Papiledema	12
- Generalizadas	21	Ataxia de la marcha	7
Dificultad del lenguaje	15	Afasia	12
Alteraciones visuales	7	Defecto en capimetría	6
Alteraciones sensitivas	6	Ataxia de extremidades	4
Ataxia de extremidades	4	Nivel de conciencia alterado	3

* Los pacientes pueden presentarse con más de un síntoma o signo.

Síntomas y signos de presentación clínica en metástasis cerebrales . Instituto Oncológico Nacional ION-SOLCA

Bibliografía

1.- Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. p. 341. In Walker MD (ed): Oncology of the Nervous System. Martinus Nijhoff, Hingham, MA, 1983

2.- Posner JB, Chermik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol 1978; 19:575.

3.- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: The national survey of intracranial neoplasms. Neurology 1985; 35:219.

4.- Posner JB. Management of brain metastases. Rev Neurol 1992; 148:477.

5.- Galicich JH, Sundaresan N, Arbit, Passe S. Surgical treatment of single brain metastases. Factors associated with survival. Cancer 1980; 45:381.

- 6.- Figlin RA, Piantadosi S, Feld et al. Intracranial recurrence of carcinoma after complete surgical resection of stage I, II and III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1988; 318:1300.
- 7.- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1998; 45:741.
- 8.- Salbeck R, Grau HC, Artmann H. Cerebral tumor staging in patients with bronchial carcinoma by computed tomography. *Cancer* 1990; 66:2007.
- 9.- DiStefano A, Yap HY, Hortobagyi GN et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44:1913.
- 10.- Isukada Y, Fouad A, Pickren JW et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma; autopsy study. *Cancer* 1983; 52:2349.
- 11.- Byrne TN, Cascino TL, Posner JB. Brain metastases from melanoma. *J Neuro-Oncol* 1983; 1:313.
- 12.- Radley MG, McDonald JV, Pilcher WH, Wilbur DC. Late solitary cerebral metastases from renal carcinoma: report of two cases. *Surg Neurol* 1993; 39:230.
- 13.- Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, Posner JB. Brain metastases from colon cancer. *J Neuro-Oncol* 1983; 1:203.
- 14.- Lewis AJ. Sarcoma metastatic to the brain. *Cancer* 1988; 61:593.
- 15.- Schmitt HP. Metastases of malignant neoplasms to intracranial tumors: the "tumour-in-a-tumour" phenomenon. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984; 405:155.
- 16.- Nicholson GL. Cancer metastasis: organ colonization and the cell surface properties of malignant cells. *Biochim Biophys Acta* 1982; 695:113.
- 17.- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1989; 1:571.
- 18.- Nicholson GL. Organ specificity of tumor metastasis: role of preferential adhesion, invasion, and growth of malignant cells at specific secondary sites. *Cancer Metastasis Rev* 1988; 7:143.
- 19.- Nicholson GL. Cancer metastasis: tumor cell and host organ properties important in colonization of specific secondary sites. *Biochim Biophys Acta* 1988; 948:175.
- 20.- Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991; 64:327.
- 21.- Cavanaugh PG, Nicholson GL. Lung-derived growth factor that stimulates the growth of lung-metastasizing tumor cells: identification as transferrin. *J Cell Biochem* 1991; 47:261.
- 22.- Pullar M, Blumberg PC, Phillips GE, Garvey PG. Neoplastic cerebral aneurysm from metastatic gestational choriocarcinoma. *J Neurosurg* 1985; 63:664.
- 23.- Cho KG, Hoshino T, Pitts LH et al. Proliferation potential of brain metastases. *Cancer* 1988; 62:512.
- 24.- Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, et al. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastases: twenty-five years experience. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:360-364.
- 25.- Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, et al. The treatment of single brain metastases from non-oat cell lung carcinoma: Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 1986; 58:641-649.
- 26.- Jacobs L, Kindel WR, Vincent RG. "Silent" brain metastasis from lung carcinoma determined by computerized tomography. *Arch Neurol* 1977; 34:690-693.
- 27.- Kamby C and Soerensen PS. Characteristics of patients with short and long survivals after detection of intracranial metastases from breast cancer. *J Neuro-Oncol* 1988; 6:37-45.
- 28.- Decker DA, Decker VL, Herskovic A, et al. Brain metastases in patients with renal cell carcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Oncol* 1984; 3:169.
- 29.- Gay PC, Litchy WJ, Cascino TL. Brain metastasis in hypernephroma. *J Neuro-Oncol* 1987; 5:51-56.
- 30.- Arseni C, Maretsi M. Focal epileptic seizures ipsilateral to the tumour. *Acta Neurochir* 1979; 49:47-60.
- 31.- Collier J. The false localizing signs of intracranial tumour. *Brain* 1904; 27:490-508.
- 32.- Jenkyn LR, Kinlaw WB, Bernat JL, et al. Falsely localizing third-nerve palsy. Letter to the Editor. *N Engl J Med* 1980; 303:161-162.
- 33.- Cuneo RA, Caronna JJ, Pitts L, et al. Upward transtentorial herniation: Seven cases and a literature review. *Arch Neurol* 1979; 36:618-623.
- 34.- Van Crevel H. RIHSA cisternography in cerebral tumours. *Neuroradiology* 1979; 18:133-138.
- 35.- Van Crevel H. Pathogenesis of raised cerebrospinal fluid pressure. *Doc Ophthalmol* 1982; 52:251-257.



- 36.- Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, et al. Paraneoplastic motor neuron disease. *Ann Neurol* 1993; 34:277.
- 37.- Rushton JG, Rooke ED. Brain tumor headache. *Headache* 1962; 2:147-152.
- 38.- Simonescu ME. Metastatic tumors of the brain. A follow-up study of 195 patients with neurosurgical considerations. *J Neurosurg* 1960; 17:361-373.
- 39.- Pepin EP. Cerebral metastasis presenting as migraine with aura. Letter to the Editor. *Lancet* 1990; 336:127-128.
- 40.- Young DF, Posner JB, Chu F, et al. Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: Results and complications. *Cancer* 1974; 4:1069-1076.
- 41.- Paillas JE, Pellet W. Brain metastases. In Vinken PJ and Bruyn GW (eds), *Handbook of Clinical Neurology*, vol 18. Elsevier, New York, 1975; 201-232.
- 42.- Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol* 1967; 17:113-123.
- 43.- Jacobs M, Phuphanich S. Seizures in brain metastasis and menigeal carcinomatosis. *Abstract Proc ASCO* 1990; 9:96.
- 44.- Cohen N, Strauss G, Lew R, Et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Cil Oncol* 1988; 6:1621-1624.
- 45.- Damasio AR, Benton AL. Impairment of hand movements under visual guidance. *Neurology* 1979; 29:170-174.
- 46.- Hildebrand J. Lesions of the Nervous System in Cancer Patients. Monograph Series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer, vol 5. Raven Press, New York, 1978.
- 47.- Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR* 1991; 12:293-300.
- 48.- Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: Diagnostic and management considerations. *J Clin Oncol* 1987; 5:1107-1115.
- 49.- Yuh WTC, Engelken JD, Muhonen MG, et al. Experience with high-dose gadolinium MR imaging in the evaluation of brain metastases. *AJNR* 1992; 13:135-354.
- 50.- Friedman WA, Sceats DJ, Nestok BR, et al. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: A review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989; 25:180-184.
- 51.- Meyer MA, Kelly PJ, Yanagihara T. Stereotactic biopsy of possible brain tumors: Non-malignant diagnoses. Abstract No.49P. *Neurology* 40(Suppl 1) 1990; 129.
- 52.- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.
- 53.- Lippmann SM, Buzaid AC, Iacono RP, et al. Cranial metastases from prostate cancer simulating meningioma: Report of two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1986; 19:820-823.
- 54.- Shapiro R, Janzen AH. Osteoblastic metastases to floor of skull simulating meningioma en plaque. *AJR* 1959; 81:964-966.
- 55.- Rubinstein AB, Schein M, Reichental E. The association of carcinoma of the breast with meningioma. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:334-336.
- 56.- Smith FP, Macdonald JS. Association of breast cancer with meningioma. Report of two cases and review of the literature. *Cancer* 1978; 42:1992-1994.
- 57.- Bellur SN, Chandra V, McDonald LW. Association of meningiomas with extraneural primary malignancy. *Neurology* 1979; 29:1165-1168.
- 58.- Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: Intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol* 1993; 33:18-27.
- 59.- Peterson K, Rosenblum MK, Powers JM, et al. Effect of brain irradiation on demyelinating lesions. *Neurology* 1993; 43:2105-2112.
- 60.- Mena I. Formas infecciosas pseudotumorales en el sistema nervioso central. *Oncología* 1997; 7:199-212.
- 61.- Mena I, Noboa C, Leone-Stay G, et al. Meningiomas quísticos: Formas inusuales de neoplasias intracraneales. *Rev Ecuat Neurol* 1996; 5:38-46.
- 62.- Voorhies RM, Sundaresan N, Thaler HT. The single supratentorial lesion. A evaluation of preoperative diagnostic test. *J Neurosurg* 1980; 53:364-368.