Retos terapéuticos en el manejo de las metástasis cerebrales: Quimioterapia, Cirugía ó Radioterapia?

Dr. Iván X. Mena (1)
Dr. Manuel Contreras (2)
Dr. Francisco Ceballos (3)

(1) Jefe del Servicio de Neuro-Oncología
(2) Jefe del Departamento de Radioterapia
(3) Jefe del Departamento de Oncología Clínica
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", ION SOLCA

Abstracto

Los depósitos metastásicos en el cerebro se presentan entre el 25 y 35% de los pacientes con cáncer sistémico. El tumor metastásico cerebral es la neoplasia intracaneal más común en adultos y su presentación es 10 veces más frecuente que los tumores primarios del sistema nervioso central. Se han desarrollado avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de las metástasis cerebrales, y el nihilismo terapéutico del pasado, ha sido relativamente superado para muchos pacientes. Con las modalidades terapéuticas actuales muchos enfermos no fallecen como consecuencia de la metástasis cerebral, y usualmente presentan alivio efectivo de los síntomas neurológicos y obtienen una considerable prolongación en el tiempo de sobrevida. En un intento de controlar la enfermedad metastásica cerebral, se han desarrollado muchas y variadas opciones terapéuticas, entre ellas; quimioterapia, cirugía y radioterapia holocraneal, solamente radioterapia, terapia con neutrón, braquiterapia intersticial, y radiocirugía estereotáxica. En casos selectos, el tratamiento convencional para la metástasis solitaria, es cirugía y radioterapia holocraneal. Sin embargo, la recurrencia frecuentemente limita la calidad de vida y reduce significativamente el tiempo de sobrevida del enfermo, y las opciones terapéuticas son limitadas. En el presente trabajo realizamos una revisión de las modalidades terapéuticas disponibles en el manejo de éstas lesiones.

Palabras claves: SNC, metástasis única, metástasis múltiples, radioterapia, cirugía, quimioterapia.

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

Abstract

Metastases to the brain occur in 25 to 35% of patients with systemic cancer. Cerebral metastatic is the most common intracranial tumor in adults and occur up to 10 times more frequently than primary tumors in the central nervous system. Significant advances have occured in the diagnosis and treatment of metastases to the brain, and the therapeutic nihilism of the past is now no longer warranted for most patients. With the currently available treatments, most patients do not die of their brain metastases and usually experience effective palliation of neurologic symptoms and meaning full extension o^{r} life. As a trial to limit the cerebral metastatic disease, many and diverse therapy options have been developed such as: chemotherapy, surgery plus whole-brain radiotherapy, only radiation therapy, therapy with neutron, intersticial brachytherapy, and stereotactic radiosurgery. In selected cases, surgery plus whole-brain radiotherapy is the conventional treatment for single metastases. However, recurrence usually limits the quality of life and greatly decrease the patients time life, and the therapy options are scarce. This piece of writing also includes a review of the available therapy forms to manage this kind of lesions.

Key words: CNS, Single metastases, Multiple metastases, Radiation therapy, Surgery, Chemotherapy.

Introducción

Los progresos en el tratamiento del cáncer sistémico han logrado prolongar el tiempo de sobrevida e incrementar la incidencia de metástasis en el sistema nervioso central (SNC). Una vez que el cáncer ha desarrollado depósitos metastásicos en el SNC, el pronóstico es pobre, y éstas metástasis en el SNC son frecuentemente

un factor limitante en la sobrevida (1). La expectativa de vida en éstos pacientes es corta, y los tratamientos comunes para la enfermedad metastásica cerebral no son altamente efectivos. La radioterapia holocraneal (RTHC) es el tratamiento estándar, ya que la mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales son candidatos para éste tipo de terapia por presentar múltiples lesiones cerebrales ó enfermedad sistémica generalizada, pero los pacientes tratados únicamente bajo ésta modalidad tienen un promedio de sobrevida de aproximadamente tres a seis meses (2-9).

A pesar de existir ocasionales e individuales buenas respuestas, en general, la quimioterapia no ha demostrado que mejore la calidad ni el tiempo de vida en los enfermos con metástasis cerebrales (10,11). Aproximadamente, el 50% de los enfermos con depósitos metastásicos cerebrales tienen una única lesión (12), y por consiguiente son potencialmente tratables con resección quirúrgica. El tratamiento quirúrgico en el manejo de las metástasis cerebrales ha sido controvertido. Un reciente estudio randomizado ha mostrado que la resección quirúrgica de una única metástasis cerebral, seguido de RTHC ofrece significativamente un mayor tiempo de sobrevida, mejor calidad de vida y poca recurrencia local, comparado con la modalidad de tratamiento de solamente RTHC. Adicionalmente, el 11% de pacientes, quienes presumiblemente tenían una única lesión metastásica, el estudio histopatológico obtenido por biopsia demostró tratarse de tumores primarios, lesiones inflamatorias, ó infecciosas (13). Revisamos y analizamos las diferentes opciones de terapia en la enfermedad metastásica cerebral.

Consideraciones Generales

La primera acción a realizar en el tratamiento de una única ó múltiples metástasis cerebrales es estabilizar los síntomas neurológicos agudos producidos por incremento de la presión intracraneal, y en otros pacientes, las crisis convulsivas repetitivas o estado epiléptico. Cefalea, náuseas y vómitos, y cambios en el estado mental son los síntomas y signos más comunes de la hipertensión endocraneal. En los enfermos con éstos síntomas debe iniciarse su manejo inmediatamente con la administración de esteroides parenterales (14). El mecanismo de acción de los esteroides, aún no es completamente conocido, pero es un hallazgo frecuente la reducción del edema cerebral en la periferia de una lesión metastásica. La dexametazona es la forma preferida de corticoides, considerando que ésta tiene un mínimo efecto mineralcorticoide y una relativa baja tendencia para producir psicosis (15). Los efectos clínicos de los esteroides son evidentes después de 6 a 24 horas de administrada la primera dosis, y alcanzan su máximo efecto en 3 ó 7 días. La típica dosis de inicio es 10 a 20 mg seguido por 16 mg-/día en dosis fraccionadas. El efecto anti-edema de los esteroides puede frecuentemente ofrecer una dramática mejoría de ciertos síntomas, como la cefalea y confusión mental. Los síntomas producidos por disfunción neurológica generalizada responden más consistentemente que los síntomas focales, por ejemplo una hemiparesia. Si la tomografía computada (TC) ó la imagen por resonancia magnética (IRM), muestran un marcado incremento volumétrico del edema cerebral y evidencia de inminente de hernia cerebral, la dosis de esteroides pueden incrementarse a 24 ó 30 mg /día, y en caso de ser necesario, una dosis inicial tan alta como 100 mg.

En enfermos que presentan signos clínicos de herniación cerebral, los esteroides usualmente no logran efectos suficientemente inmediatos para revertir la rápida progresión de la disfunción neurológica y evitar la inminente muerte. En ésta situación, además de los esteroides, debe iniciarse inmediatamente hiperventilación y agentes hiperosmóticos endovenosos, como manitol. En pacientes con disminución del estado de alerta, comatosos, es necesaria la intubación orotraqueal para mantener una adecuada hiperventilación. Para lograr una vasoconstricción óptima, la PCO2 debe mantenerse en valores de 20 a 25. Los agentes hiperosmóticos como el manitol en solución al 20%, deben administrarse intravenosamente en dosis inicial de 50 a 100 g. en un tiempo de 20 a 30 minutos, seguido por dosis de 1 a 2 g/k en dosis fraccionadas. Las dosis subsecuentes de manitol pueden ser ajustadas de acuerdo al nivel de conciencia, y suspendida cuando las condiciones del paciente pueden ser estabilizadas con esteroides (16).

Las crisis convulsivas parciales o generalizadas son los síntomas de presentación en el 15 al 20% de los pacientes con metástasis cerebrales, y son más comunes en pacientes con lesiones superficiales, en vecindad de la sustancia gris cortical. El estado epiléptico puede ser fatal si se propaga por un período de tiempo prolongado. Esta condición clínica debe ser detenida prontamente con la administración endovenosa de diazepan ó difenilhidantoina, y la terapia anticonvulsivante debe mantenerse en forma prolongada. El anticonvulsivante más comúnmente utilizado es la definilhidantoina, pero la carbamazepina y valproato sódico también deben ser considerados como drogas de elección. Desafortunadamente, no existe un estudio que compare la eficacia de estas tres drogas en éste grupo de pacientes, sin embargo algunos estudios han reportado fluctuaciones en los niveles séricos de difenilhidantoina en pacientes que reciben quimioterapia sistémica (17), de tal forma que los

niveles séricos de los anticonvulsivantes deben ser monitoreados más frecuentemente para mantener un adecuado control de las crisis convulsivas. Además, aún es controvertido el uso de terapia anticonvulsivante profiláctica en pacientes con tumores primarios metastásicos cerebrales sin haber presentado previamente convulsiones (18). Sin embargo, es aconsejable iniciar una terapia profiláctica anticonvulsivante si la lesión se encuentra localizada en un área epileptogénica.

Una vez estabilizadas las condiciones, es necesario clasificar al paciente en uno de éstos dos grupos:

Grupo 1

A. Múltiples metástasis cerebrales.

B. Unica metástasis cerebral en una localización crítica, por ejemplo tallo cerebral.

C. Metástasis cerebral asociada con enfermedad sistémica intratable, probablemente fatal en pocos meses.

Grupo 2

A. Metástasis única (ocasionalmente dos), abordable quirúrgicamente, sin actividad de cáncer conocido.

B. Cáncer sistémico susceptible de tratamiento quirúrgico.

C. Cáncer sistémico controlable a 6 ó12 meses con radio-ó-quimioterapia.

Además, se debe considerar la naturaleza del tumor primario con respecto a la sensibilidad de la radio-y-quimioterapia (19, 20).

El tratamiento de pacientes estables que tienen amplia diseminación sistémica de la enfermedad, múltiples metástasis cerebrales, particularmente; no es controversial; raramente el tratamiento quirúrgico es la opción de tratamiento. La resección quirúrgica de una única metástasis cerebral ha sido controversial, pero estudios recientes apoyan muy fuertemente que ésta es la modalidad de tratamiento preferida (13,21-23).

Radioterapia

La radioterapia holocraneal convencional (RTHC) es el tratamiento común para los pacientes con metástasis cerebrales. La RTHC mejora la media de sobrevida de 3 a 6 meses (2-4,6-9), además la radioterapia es efectiva al alcanzar el control local de la enfermedad en un porcentaje significativo de pacientes. Datos obtenidos de grandes estudios retrospectivos han mostrado que más de la mitad de los pacientes tratados con RTHC fallecen por progresión del cáncer sistémico, más no como resultado directo de la metástasis cerebral (2,8,9). Los mejores resultados son obtenidos en pacientes con valores superiores a 70 en la escala de Karnofsky, tumor primario ausente ó controlado, pacientes con edad menor de 60 años, y enfermedad metastásica limitada al cerebro (verdadera metástasis solitaria) (24). La radiación focal convencional en el sitio de la lesión cerebral no ha demostrado tener efectos benéficos adicionales. Un estudio retrospectivo (25) mostró que administrando una dosis focalizada en el sitio del tumor, no ofrece mejores resultados que la RTHC para prevenir la recurrencia, ó para mejorar la sobrevida.

Se ha utilizado la radiación administrada sobre células sensibilizadas en un intento para incrementar la muerte de células tumorales. Lo anterior es basado en la observación que las células hipóxicas (frecuentemente encontradas en el centro del tumor) son más resistentes a los efectos de la radicación ionizante. Ciertos agentes, como los nitroimidazoles tienen el potencial para mejorar la sensibilidad celular a la radioterapia. Sin embargo, ninguno de los sensibilizadores celulares valorados hasta la fecha han demostrado ofrecer un beneficio adicional sobre la radioterapia convencional (26-28).

Sorprendentemente, aún no existe un consenso sobre la dosis óptima y esquema de RTHC en el tratamiento de la enfermedad metastásica cerebral. Los datos más confiables referentes a los efectos de la dosis y esquema para el tratamiento de las metástasis cerebrales son procedentes de algunas grandes investigaciones multi-institucionales conducidas por el "Radiation Therapy Oncology Group" (29,30). Estos estudios han mostrado que no hay diferencia significativa en la frecuencia y duración de la respuesta para la dosis de radiación fluctuando desde 2000 cGy administradas en una semana, hasta 5000 cGy en 4 semanas.

Usualmente, los esquemas de radioterapia para metástasis cerebral consisten en cursos cortos (7 a 15 días) de radiación holocraneal con relativas altas dosis por fracción (150 a 400 cGy por día), con una dosis total que fluctúa entre 3000 a 5000 cGy. Estos esquemas minimizan la duración del tratamiento mientras que todavía se libera adecuadas cantidades de radiación hacia el tumor.

La utilidad de los esquemas de radiación acelerada e hiperfraccionada en el tratamiento de las metástasis cerebrales permanece sin ser probada. Un estudio (31) realizado por el "Radiation Therapy Oncology Group" comparó varias dosis de radioterapia acelerada e hiperfraccionada en pacientes con metástasis única, y observó una pequeña, pero estadísticamente significativa mejoría en la sobrevida entre los pacientes tratados con

4800 cGy y otros tratados con dosis más altas. Desafortunadamente, no hubo diferencias significativas entre los grupos, en relación al control de la enfermedad intracraneal ó la prevención de muerte por causa neurológica. Por lo tanto, la diferencia en la sobrevida no pudo ser atribuible concluyentemente a diferencias en el tratamiento de la radioterapia sobre la metástasis cerebral.

En ocasiones, la radioterapia es utilizada en el tratamiento de las metástasis cerebrales recurrentes. comúnmente, los enfermos con recurrencia tumoral han sido tratados con radioterapia, lo cual limita la cantidad de radiación subsecuente que puede administrarse en forma segura. La cantidad de radiación adicional que puede ofrecerse usualmente fluctúa entre 1500 a 2500 cGy; una dosis usualmente muy baja para controlar el crecimiento tumoral.

Los resultados del tratamiento con radioterapia adicional, en el caso de las metástasis recurrentes, no han sido alentadores. El análisis de dos estudios no controlados (32,33) revelaron que no se demostró una mejoría significativa en la sobrevida ó control de los síntomas neurológicos en pacientes que fueron sometidos a radioterapia adicional, en un intento de tratar las metástasis recurrentes. Aunque éstos estudios se encontraron constituidos por un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad sistémica extensa, y por una gran proporción de tumores radioresistentes. La re-irradiación podría ser más beneficiosa en la sub-población de pacientes que muestran una respuesta favorable a la radioterapia inicial, y en quienes se mantienen en buena condición general cuando se desarrolla la recurrencia tumoral (34). Aún en éste subgrupo favorable de pacientes, solamente el 42% de ellos presentaron mejoría sintomática, y la media de sobrevida después de re-irradiación fue de 5 meses. A pesar de éstos relativos pobres resultados, frecuentemente la radioterapia adicional es la única opción de tratamiento para la enfermedad recurrente cerebral.

La radioterapia tiene complicaciones. Casi todos los pacientes presentan caída temporal del cabello, aunque éste usualmente vuelve a crecer luego de 6 a 12 meses de haber concluido la radioterapia. Igualmente, por un tiempo corto, los pacientes pueden tener un deterioro transitorio de los síntomas neurológicos mientras se encuentran recibiendo radioterapia (2,35,36). Muchos médicos radioterapéutas consideran que manteniendo a los pacientes con terapia de esteroides durante la radioterapia se minimizan las complicaciones del tratamiento. Durante los días iniciales del tratamiento, son comunes ciertos síntomas como cefalea, náusea, vómito y fiebre (35,36). Esta reacción aguda puede estar relacionada a una alteración de los mecanismos de autorregulación vascular, a un incremento de la permeabilidad capilar (37). Raramente la radiación induce parotiditis y pérdida del gusto.

Los efectos no deseables de la radioterapia a largo plazo usualmente no son significativos, considerando la relativa corta expectativa de sobrevida de éstos enfermos. Sin embargo, algunos reportes (38,39) han sugerido que cerca del 10% de enfermos con larga sobrevida (> 12 meses) pueden desarrollar síntomas como demencia, ataxia e incontinencia urinaria. Los estudios de neuroimagen en estos pacientes revelan atrofia cortical y cambios a hiperintensidad en la sustancia blanca. Aunque no se conoce la patogénesis de éstas alteraciones, se especula que los esquemas de altas dosis fraccionadas podrían ser los factores causantes. De tal forma que en casos con anticipados largos períodos de sobrevida, podría utilizarse esquemas de radioterapia con dosis más pequeñas en tiempos más prolongados. Un esquema razonable para pacientes con un buen pronóstico podría ser una dosis total de 4500 a 5000 cGy administrada en fracciones diarias de 200 cGy.

Cirugía

La resección quirúrgica seguida de radioterapia holocraneal es el tratamiento de elección en pacientes con una única metástasis cerebral quirúrgicamente accesible (40,41). Las conclusiones que apoyan el tratamiento quirúrgico para una única metástasis cerebral son procedentes de varios estudios retrospectivos y dos randomizados, investigaciones prospectivas (13,22,23), cuyos resultados claramente muestran que la resección quirúrgica ofrece beneficios en pacientes selectos.

En un estudio randomizado realizado en la Universidad de Kentucky (13), 48 pacientes con cáncer conocido fueron tratados con biopsia de lesión sospechosa de metástasis cerebral seguido de RTHC, ó resección quirúrgica completa de la metástasis seguido RTHC. Las dosis de radiación fueron las mismas en ambos grupos de pacientes, y consistió en una dosis total de 3600 cGy, administradas en 12 fracciones diarias de 300 cGy. Los resultados mostraron un incremento significativo en la media de sobrevida en el grupo quirúrgico (40 versus 15 semanas). Adicionalmente, el tiempo de recurrencia de la metástasis cerebral, tiempo de duración de la independencia funcional, y el tiempo de sobrevida relacionado a causas neurológicas fueron significativamente mayores en el grupo tratado con resección quirúrgica. La tasa de mortalidad en 1 mes fue del 4% en cada grupo, lo cual indica que el tratamiento quirúrgico no produjo mortalidad adicional.

Un segundo estudio randomizado (22,23) conducido como una investigación multi-institucional realizado en

Holanda, evaluó a 63 pacientes randomizados; resección quirúrgica completa de la lesión seguido de radioterapia, ó solamente radioterapia. Los esquemas de radioterapia fueron los mismos en cada grupo, y consistió en 4000 cGy administrados en un esquema fraccionado de 200 cGy dos veces por día durante dos semanas (10 días de tratamiento). La sobrevida fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico (10 vs. 6 meses), y se observó una tendencia no significativa de prolongación en el tiempo de duración de la independencia funcional en el grupo de pacientes tratados quirúrgicamente. El estudio no brinda información referente a la recurrencia de la metástasis. En el grupo tratado quirúrgicamente, la tasa de mortalidad en un mes fue de 9%, y 0% en el grupo tratado solamente con radioterapia.

Los mejores resultados del tratamiento quirúrgico se aprecian en aquellos pacientes con una única lesión accesible quirúrgicamente, y con ausencia de enfermedad sistémica (verdadera metástasis solitaria), con cáncer sistémico controlado, limitado solamente al sitio primario. Un estudio (42) realizado en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sugiere que, los pacientes que son sometidos a resección quirúrgica de metástasis cerebral procedentes de carcinoma de células no-pequeñas de pulmón, la sobrevida es significativamente mayor en aquellos casos con resección completa de la lesión primaria pulmonar. Otras indicaciones para tratamiento quirúrgico incluyen a aquellos casos en los cuales se desconoce un cáncer sistémico (para obtener diagnóstico histopatológico), y en casos con herniación inminente producidos por los efectos de presión.

A pesar de la ventaja demostrada del tratamiento quirúrgico seguido por RTHC, el tratamiento únicamente con RTHC permanece como el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con una única metástasis cerebral. Lo anteriormente mencionado es la realidad de los hechos porque cerca de la mitad de los casos con una única metástasis no son candidatos para cirugía por encontrarse en lugares poco accesibles, enfermedad sistémica extensa, y por otros factores adicionales (43).

No es clara la utilidad del tratamiento quirúrgico en el manejo de múltiples metástasis. Dos estudios retrospectivos (44,45) han emitido conclusiones opuestas referentes a la seguridad y eficacia de la resección quirúrgica en múltiples metástasis cerebrales. Bindal y col (44) analizaron a los pacientes con múltiples metástasis cerebrales en quienes se resecaron quirúrgicamente todas las lesiones cerebrales y los compararon con aquellos pacientes con múltiples metástasis cerebrales en quienes se resecaron algunas, pero no a todas. Posteriormente se realizó una observación comparativa con pacientes portadores de una única metástasis tratados con resección quirúrgica seguido por RTHC. Los autores observaron que el grupo de pacientes con resección completa de múltiples metástasis presentaron una relativa buena evolución (media de sobrevida de 14 meses), y fue similar al grupo con resección de una única metástasis (media de sobrevida de 14 meses). Los pacientes en quienes no se resecaron todas las múltiples metástasis presentaron una evolución no tan buena (media de sobrevida de 6 meses). La tasa de mortalidad a los 30 días para el grupo de múltiples metástasis fue solamente del 4%. No se realizó observaciones comparativas con el grupo de pacientes tratados solamente con RTHC (el tratamiento estándar para metástasis múltiples).

Hazuka y col (45) reportan una serie quirúrgica retrospectiva que incluye 18 pacientes con múltiples metástasis y 28 con una única metástasis. El grupo con múltiples metástasis presentó una media de sobrevida de 5 meses; el grupo con una única metástasis tuvo una media de sobrevida de 12 meses. En general, solamente el 50% de los pacientes tuvieron resección completa, y la tasa de resección completa en el grupo de múltiples metástasis no fue reportada. La tasa de mortalidad a 30 días en ambos grupos fue del 0%.

El estudio previo sugiere que las tasas de morbilidad y mortalidad post-quirúrgica son relativamente bajas para los pacientes con múltiples metástasis tratados quirúrgicamente, y son comparables con las de tratamiento quirúrgico de única metástasis. Sin embargo, con los estudios publicados hasta la fecha, es difícil obtener firmes conclusiones referentes a la eficacia del tratamiento quirúrgico en múltiples metástasis. La práctica común es tratar las metástasis múltiples solamente con RTHC ó con radiocirugía seguido por RTHC.

A pesar de la ventaja demostrada del tratamiento quirúrgico en pacientes selectos, la RTHC permanece como tratamiento de elección para la mayoría de pacientes con metástasis cerebrales. Una única metástasis se presenta en aproximadamente la tercera parte de los pacientes, y desafortunadamente, cerca de la mitad de los pacientes en éste grupo no son candidatos quirúrgicos debido a varios factores adversos; tumor inaccesible, enfermedad sistémica extensa, y otros factores adicionales (43). De tal manera que, alrededor de solamente el 15 ó 20% de todos los pacientes con metástasis cerebral podrían beneficiarse con la resección quirúrgica; el resto de ellos deben ser tratados con radioterapia.

Radioterapia postquirúrgica

Existe cierta controversia relacionada a la administración de radioterapia post-quirúrgica, en forma de RTHC, y si ésta es realmente necesaria después de una

aparente resección completa de una única metástasis cerebral. No hay duda de que, la radioterapia cuando es administrada como tratamiento único, incrementa el tiempo de sobrevida en los enfermos. Algunos autores consideran que la RTHC post-quirúrgica es benéfica para tratar el tumor residual en el sitio quirúrgico. Sin embargo, las metástasis cerebrales tienden a ser masas discretas que usualmente pueden ser removidas completamente. Aunque es posible que otro depósito metastásico pueda existir en cualquier región del cerebro, éste argumento nunca ha sido demostrado por autopsia ni por estudios clínicos (retrospectivo o prospectivo). Por lo tanto, la RTHC podría no ser necesaria.

La utilidad de la RTHC post-quirúrgica aún no ha sido valorada en una investigación randomizada; sin embargo, tres estudios retrospectivos no randomizados (46-48) han comparado cirugía más RTHC post-quirúrgica versus solamente cirugía en el manejo de única metástasis cerebral (tabla No. 1). Estos estudios retrospectivos no establecen firmemente la eficacia de la RTHC post-quirúrgica en el tratamiento de las metástasis únicas, aunque éstos sugieren que la RTHC puede disminuir la tasa de recurrencia. Existe poca evidencia que sugiera que cualquier mejoría en el tiempo de sobrevida sea producida por la RTHC adicional. Es necesario un estudio prospectivo randomizado para determinar el beneficio de la RTHC post-quirúrgica. Sin embargo, el tratamiento común es utilizar la RTHC post-quirúrgicamente. (Tabla No. 1)

Radiocirugía

La radiocirugía estereotóxica es un método que consiste en la liberación de altas cantidades de radiación localizada, utilizando un acelerador lineal (LINAC) ó múltiples fuentes de cobalto-60 (gamma knife), y también ha sido utilizada para tratar metástasis únicas ó múltiples. La radiocirugía libera altas dosis de radiación única esterotáxicamente enfocada sobre un área cerebral circunscrita. La técnica produce destrucción tisular en el área blanco; así, la radiocirugía no sustituye a la radioterapia holocraneal, pero podría ser un sustituto del tratamiento quirúrgico.

La radiocirugía es un procedimiento limitado para lesiones menores de 3 cm de diámetro. Se han publicado varias series no controladas de pacientes altamente preseleccionados. Los estudios combinados de algunos reportes (49-52) sugieren que, la radiocirugía previene la recurrencia local en el 80 a 90% de las metástasis tratadas, con un 5 a 10% de riesgo de radionecrosis ó nuevos déficits neurológicos. Es necesario realizar estudios clínicos prospectivos para determinar la utilidad de la radiocirugía estereotóxica en el tratamiento primario de las metástasis únicas, y en el manejo de las lesiones recurrentes.

Braquiterapia Intersticial

La braquiterapia intersticial es una técnica que consiste en colocar implantes radiactivos dentro del área del tumor, la cual se la ha realizado en pacientes muy selectos. El implante permite la liberación de altas dosis de radiación en el tumor, reduciendo significativamente los riesgos de exposición a la radiación en el tejido cerebral normal vecino a la lesión. Este procedimiento es limitado para metástasis relativamente pequeñas que se encuentran localizadas en regiones cerebrales quirúrgicamente accesibles.

Los estudios preliminares sugieren que la braquiterapia puede ser efectiva en pacientes selectos con metástasis cerebrales (53,54). La mayor complicación de la braquiterapia es la radionecrosis, la cual puede presentarse como una masa expansiva después de varios meses del tratamiento. Frecuentemente, es necesario realizar una biopsia para diferenciar necrosis de recurrencia tumoral, donde los esteroides ó una ocasional intervención quirúrgica ayudan a revertir los síntomas neurológicos secundarios a la radionecrosis. La frecuencia de ésta complicación varía con la cantidad de radiación administrada.

Junto a la radiocirugía, la braquiterapia puede ofrecer una opción adicional de tratamiento para los pacientes con metástasis irresecables quirúrgicamente. Sin embargo, la utilidad de la braquiterapia en el manejo de las metástasis cerebrales, está por determinarse.

Quimioterapia

La evidencia acumulativa sugiere que la quimioterapia puede ser de utilidad en el tratamiento de pacientes seleccionados cuidadosamente con metástasis cerebrales. Sin embargo, la eficacia de la quimioterapia en el manejo de las metástasis cerebrales no ha sido demostrada en forma conclusiva. Desafortunadamente, muchos agentes quimioterapéuticos administrados sistémicamente, que han probado ser efectivos en el cáncer sistémico, han sido ineficaces en las metástasis cerebrales de la misma población celular (11,55).

Existen algunas razones que explican la ineficacia de la quimioterapia en el tratamiento de las metástasis cerebrales. La liberación de la droga hacia el sistema nervioso central es el mayor problema. El transporte de mate-

rial entre la sangre y tejido cerebral difiere de los otros órganos en el cuerpo humano. Las estrechas uniones intercelulares solamente permiten la difusión de los materiales más liposolubles a través de los capilares cerebrales. Se piensa que la barrera hematoencefálica es una de las mayores razones por las que los agentes anticancerosos administrados sistémicamente, no alcanzan a las metástasis cerebrales en concentraciones adecuadas, ó por períodos adecuados de tiempo para asegurar la muerte celular tumoral. Sin embargo, la liberación de la droga no sería la única causa de los malos resultados de ésta modalidad terapéutica en tumores cerebrales. Es bien conocido que la barrera hematoencefálica usualmente se encuentra alterada en el lugar de la neoplasia, por lo tanto; otros factores participarían en la relativa resistencia contra la difusión de los agentes quimioterapéuticos, observados en metástasis cerebrales (55). Tsukada y col (56), han sugerido que la barrera hematoencefálica puede incrementar la incidencia de metástasis cerebrales después de administrar quimioterapia sistémicamente al inducir un relativo "santuario farmacológico" dentro del sistema nervioso central.

La quimioterapia ha sido utilizada en el tratamiento de las metástasis cerebrales procedentes de una variedad de tumores primarios, sin embargo; los resultados no han sido impresionantes (11,57,58). Aunque han sido publicadas algunas series pequeñas no controladas de pacientes con ciertos tumores altamente quimiosensibles (mama, cáncer de células pequeñas de pulmón, y tumores de células germinales) (59-62), la quimioterapia usualmente no es la terapia primaria para la mayoría de los pacientes, y casi nunca es la única forma de tratamiento. Basados en los datos disponibles en la actualidad, el uso razonable de quimioterapia para las metástasis cerebrales debe ser para aquellos pacientes con tumores pequeños, tumores asintomáticos que son quimiosensibles conocidos. En caso de elegir quimioterapia como tratamiento inicial y único, y exista progresión de la enfermedad neurológica, debe administrarse un tratamiento más definitivo; cirugía ó radioterapia.

Seguimiento

Al margen del tipo de tratamiento inicial que se haya elegido para la metástasis cerebral, se necesita un cuidadoso seguimiento. Desafortunadamente, no existe un patrón estándar para el seguimiento con estudios de neuroimagen después de concluido el tratamiento. Sin lugar a dudas, la realización de una IRM ó TC se encuentra perfectamente indicada en cualquier momento después del tratamiento cuando el enfermo presenta nuevos síntomas neurológicos.

En casos de enfermos tratados con cirugía, debería realizarse una IRM contrastada dentro de los 5 primeros días en el período post-quirúrgico para detectar enfermedad neoplásica residual. Esto es especialmente importante si se ha considerado radioterapia post-quirúrgica. Obviamente, si existe neoplasia residual, los enfermos deben recibir RTHC.

Para todos los casos tratados con RTHC, el seguimiento con TC simple y contrastada debe realizarse con intervalos regulares después del tratamiento. Usualmente, los pacientes no necesitan realizarse una TC inmediatamente después de haber terminado la radioterapia. En general, es necesario esperar 6 semanas después de RTHC para observar en TC los cambios estructurales definitivos. Un esquema razonable de seguimiento con estudios de neuroimagen, es realizarlo a los 2 meses después de haber terminado la última terapia (cirugía ó RTHC), y luego cada 3 ó 4 meses durante el primer año. En los pacientes controlados y asintomáticos el período de tiempo entre las subsecuentes TC, puede extenderse de manera gradual.

Conclusiones

El cáncer es una enfermedad letal, condicionado por sus metástasis. La enfermedad cerebral metastásica es extremadamente común y con efectos devastadores. La cirugía moderna y radioterapia usualmente pueden controlar la mayoría de los tumores primarios, pero aquellos que escapan de sus confines locales y se diseminan para producir metástasis viscerales, son casi invariablemente fatales. Como consecuencia, existe recientemente un interés considerable en el tratamiento quirúrgico del cáncer metastásico, particularmente pulmonar, hepático, y en el sistema nervioso. Además, la incidencia de metástasis cerebrales es creciente, producto de los progresos en la quimioterapia sistémica, modalidades de tratamiento loco-regional, y por la creciente incidencia de cáncer de pulmón y melanoma maligno (40,63,64).

Una vez que el cáncer ha desarrollado depósitos cerebrales, usualmente el resultado es rápidamente fatal. Algunos estudios muestran que la media de sobrevida en pacientes no tratados es aproximadamente de 1 mes. Controlando el edema cerebral con esteroides, la media de sobrevida podría prolongarse a 2 meses. Cuando los esteroides se combinan con radioterapia, dos tercios ó tres cuartos de éstos enfermos tienen una respuesta inicial favorable, pero su media de sobrevida es solamente 3 ó 4 meses (8). Muchos pacientes fallecen por disemi-

nación metastásica, pero en un porcentaje sustancial, existe un inexorable crecimiento ó recurrencia de la enfermedad cerebral metastásica que finalmente conduce a la muerte.

Clásicamente, la modalidad de tratamiento de las metástasis cerebrales ha sido la radioterapia holocraneal, y eventualmente en casos selectos, la resección quirúrgica seguido de radioterapia. Los pacientes con metástasis cerebral que podrían beneficiarse mediante resección quirúrgica son aquellos con única lesión quirúrgicamente accesible, sin enfermedad sistémica ó cáncer sistémico controlado y limitado al sitio primario, y con expectativas de vida mayor de dos meses. La figura No. 1 expone un abordaje terapéutico a las lesiones metastásicas cerebrales.

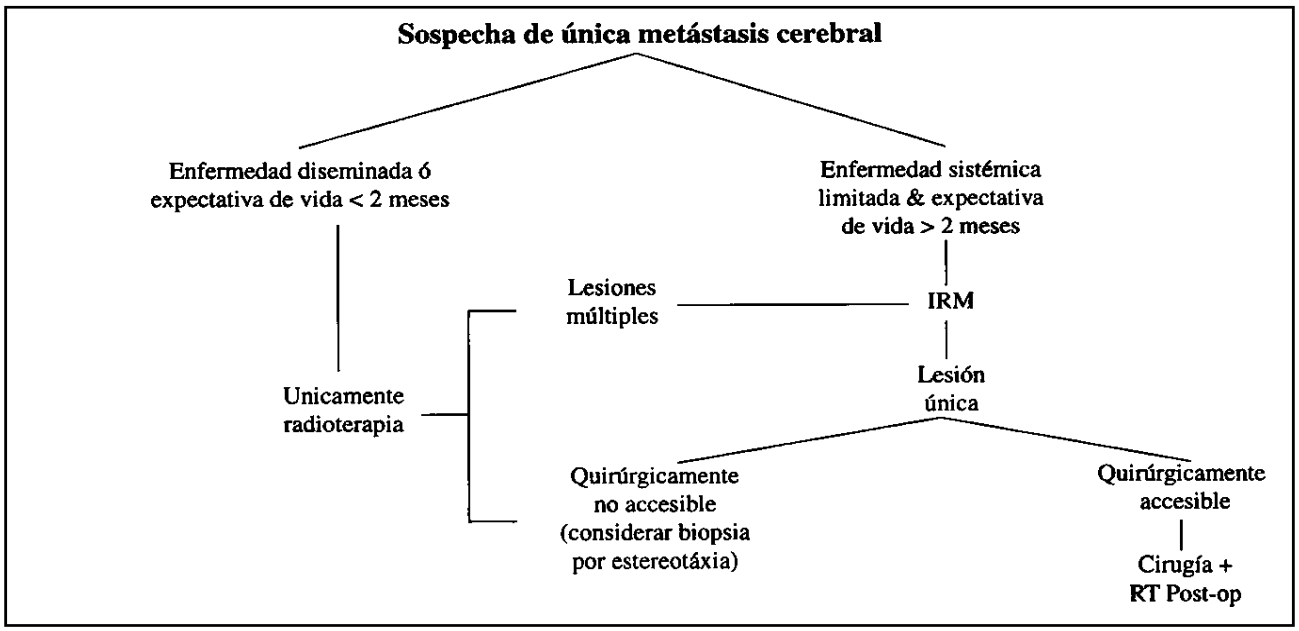
En general, las expectativas de sobrevida a largo plazo son malas. Esta impotencia terapéutica ha forjado un profundo ímpetu para la exploración de una variedad de tratamientos innovadores que incluyen braquiterapia (53,54), terapia con neutrón (65), combinaciones de quimio-radioterapia (26-28,66-68), y radiocirugía estereotáxica con "gamma knife" ó acelerador lineal (49-52). La multitud de éstas investigaciones brindan testimonio de la frustración vivida por radioterapéutas, oncólogos y neurocirujanos, quienes tratan con éste problema, y la necesidad de una cuidadosa evaluación del tratamiento "filosóficamente" agresivo en un intento de obtener resultados más favorables en éstos pacientes afligidos. Los futuros avances en el uso de quimioterapia, radiocirugía y nuevas técnicas terapéuticas en cáncer podrían conducirnos en un tiempo próximo hacia mejores resultados en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Tabla No. 1

Referencia del Estudio	N		Recurrencia cerebral		Medida de sobrevida	
	RT	NO RT	RT	NO RT	RT	NO RT
Smalley(46)	34	52	21%	85%	21 m	10 m
Hagen (47)	20	16	---	---	10 m	14 m
DeAngelis (48)	79	19	45%	65%	20.6 m	14.4 m

Radioterapia holocraneal post-cirugía: Estudios retrospectivos N = número de pacientes. RT = radioterapia NO RT = no radioterapia m = meses

Figura No. 1



Algoritmo de tratamiento de metástasis cerebral. RT = radioterapia IRM = imagen por resonancia magnética

Bibliografía

1.- Black P. Brain metastasis: Current status and recommended guidelines for management. Neurosurgery 1979; 5:617-631.

2.- Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. In: Walker MD, ed, Oncology of the nervous system. Vol 12 of cancer treatment and research. Boston: Martinus Nijhoo 1983; 341-377.

3.- Order SE, Hellman S, Von Essen CF, Kligerman MM. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. Radiology 1969; 91:149-153.

4.- Deeley TJ, Edwards JM. Radiotherapy in the management of cerebral secondaries from bronchial carcinoma. Lancet 1968; 1:1209-1213.

5.- Montana GS, Meacham WF, Cadwel WL. Brain irradiation for metastatic disease of lung origin. Cancer 1972; 29:1477-1480.

6.- Berry HC, Parker RG, Gerdes AJ. Irradiation of the brain metastases. Acta Radiol Ther Phys Biol 1974; 13:535-544.

7.- Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. Arch Neurol 1978; 35:754-756.

8.- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. Ann Neurol 1980; 7:529-541.

9.- Zimmás, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer 1981; 48:384-394.

10.-Rosner D, Nemoto T, Pickren J, Lane W. Management of brain metastases fron breast cancer by combination chemotherapy. J Neurooncol 1983; 1:131-137.

11.- Greig NH. Chemotherapy of brain metastases: current status. Cancer Treat Rev 1984; 11:157-186.

12.- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 1988; 45:741-744.

13.- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494-500.

14.- Cairncross JG, Posner JB: Neurological complications of systemic cancer. In: Yarbro JW, Bornstein RS eds. Oncologic Emergencies. New York: Grune & Stratton 1981; 73.

15.- Fishman RA. Brain edema. N Engl J Med 1975; 293:706-711.

16.- Ravussin P. Abou-Madi M, Archer D, et al. Changes in CNS pressure after mannitol in patients with and without elevated CNS pressure. J Neurosurg 1988; 69:869.

17.- Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin level in patients receiving chemotherapy. Am J Med 1989; 87:505.

18.- Cohen N, Strauss G, Lew R et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. J Clin Oncol 1988; 6:1621.

19.- Flowers A, Levin VA. Management of brain metastases from breast carcinoma. Oncology 1993; 7:21-34.

20.- Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from small cell lung cancer: A review. J Clin Oncol 1992; 10:1498-1502.

21.- Nakagawa H, Miyawaki Y, Fugita T, el al. Surgical treatment of brain metastases of lung cancer: Retrospective analysis of 89 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:950-956.

22.- Noordjik EM, Vech CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29:711-717.

23.- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33:583-590.

24.-Deiner-West M, Dobbins TW, Phillips TL, Nelson DF. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16:669-673.

25.- Hoskin PG, Crow J, Ford HT. The influence of extent and local managment on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:111-115.

26.- Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, et al. A randomized phase III protocol for the treatment of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). Int J Radiat Oncol Phys 1991; 20:53-58.

27.- Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, et al. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronida-

zole for the treatment metastatic cancer to the brain: a Southwest Oncology group study. J Neurooncol 1984; 2:325-330.

28.- Steward DJ, Eapen L, Girard A, et al. Phase II study of lonidamine plus radiotherapy in the treatment of brain metastases. J Neurooncol 1993; 15:19-22.

29.- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results in the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:1-9.

30.- Gelber RD, Larson M, Borgelt BB, Kramer S. Equivalence of brain schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. Cancer 1981; 48:1749-1753.

31.- Epstein BE, Scott CB, Sause WT, et al. Improved survival duration in patients with unresected soliraty brain metastases using accelerated hyperfractionated radiation therapy at total doses of 54.4 gray and greater: results of Radiation Oncology Group 85-28. Cancer 1993; 71:1362-1367.

32.- Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. Cancer 1980; 46:2587-2589.

33.- Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 15:433-437.

34.- Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. Radiology 1990; 174:883-885.

35.- Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic radiation and brain injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:1215-1228.

36.- Propcho EJ. Central nervous system injury by therapeutic radiation. Neurol Clin 1991; 9:969-988.

37.- Olson Y, Klatzo I, Carsten A. The effect of acute radiation injury on the permeability and ultrastructure of intracerebral capillaries. Neuropathol Appl Neurobiol 1975; 1:59-68.

38.- DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. Neurology 1989; 39:789-796.

39.- Paleologos NA, Imperato JP, Vick NA. Brain metastases: effects of radiotherapy on long-term survivors. Neurology 1991; 41(suppl 1):29.

40.- Posner JB. Surgery for metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:544-545.

41.- Barr LC, Skene AI, Thomas JM. Metastasectomy. Br J Surg 1992; 79:1268-1274.

42.- Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JM. Resection of brain metastases from non-small-cell lung carcinoma: results of therapy. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Thoracic Surgical Staff. J. Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:399-411.

43.- Patchell RA, Cirrincione C, Thaler HT, et al. Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. Neurology 1986; 36:477-453.

44.- Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiples brain metastases. J Neurosurg 1993; 79:210-216.

45.- Hazuka MB, Burlson W, Stroud DN, et al. Multiples brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. J Clin Oncol 1993; 11:369-373.

46.- Smalley SR, Schray MF, Laws ER, et al. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastases: association with pattern of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:1611-1616.

47.- Hagen N, Cirrincione C, DeAngelis LM. The role of radiotherapy after resection of single brain metastases from melanoma. Neurology 1989; 39(suppl 1):262.

48.- DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. Neursurgery 1989; 24:798-805.

49.- Lunsford LD, Flickinger J, Coffey RJ. Stereotactic gamma knife radiosurgery: initial North American experience in 207 patients . Arch Neurol 1990; 47:169-175.

50.- Caron JL, Souhanmi L, podgorsak EB. Dynamic stereotactic radiosurgery in the palliative treatment of cerebral metastatic tumors. J Neurooncol 1992; 12:173-179.

51.- Adler JR, Cox RS, Kaplan I, Martin DP. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. J Neurosurg 1992; 76:444-449.

52.- Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Stereotactic radiosurgery for single and multiple cerebral metastases. Acta neurochir 1993; 122:158.

53.- Heros DO, Kasdon DL, Chun M. Brachytherapy in the treatment of recurrent solitary brain metastases. Neurosurgery 1988; 23:733-737.

54.- Prados M, Leibel S, Barnet CM, et al. Interstitial brachytherapy for metastatic brain tumors. Cancer 1989; 63:657-660.

55.- Greig NH, Jones HB, Cavanagh JB. Blood-brain barrier integrity and host responses in experimental metastatic tumors. Clin Exp Metastasis 1983; 1:229-246.

56.- Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis breast carcinoma: autopsy study. Cancer 1983; 52:2349-2354.

57.- Hildebrand J. Chemotherapy of brain metastases. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:1097-1098.

58.- Seigers HP. Chemotherapy for brain metastases: recent developments and clinical considerations. Cancer Treat Rev 1990; 17:63-76.

59.- Krisjansen PE, Hansen HH. Brain metastases from small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24:545-549.

60.- Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regresion of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986; 58:832-839.

61.- Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. Cancer 1992; 69:973-980.

62.- Kleisbauer JP, Vesco D, Orehek J, et al. Tretament of brain metastases of lung cancer with high doses of etoposide (VP16-213): cooperative study from the Groupe Francais Pneurmo-Cancerologie. Eur J cancer Clin Oncol 1988; 24:131-135.

63.- Pickren JW, Lopez G, Tsukada Y, et al. Brain metastases: an autosy study. Cancer Treat Symp 1983; 2:295-313.

64.- Posner JB. Brain metastases: a clinician's view, In Weiss L, Gilbert HA, Posner JB (eds):Brain Metastases. Boston:GK Hall, 1980; 2-29.

65.- Maor MH, Frias AE, Oswald MJ. Palliative radiotherapy for brain metastases in renal carninoma. Cancer 1988; 62:1912-1917.

66.- DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, et al. The combined use of radiation therapy and lonidamine in the treatment of brain metastases. J Neurooncol 1989; 7:241-247.

67.- Hidalgo V, Dy C, Fernandez Hidalgo O, et al. Simultaneous radiotherapy and cis-platinium for the tratment of brain metastases. A pilot study. Am J Clin Oncol 1987; 10:205-209.

68.- Matsutani M, Kohno T, Nagashima T, et al. Clinical trial of intravenous infusion of bromodeoxyuridine (BudR) for radiosensitization of malignant brain tumors. Radiat Med 1988; 6:33-39.