Metástasis cerebral y sobrevida*

Eduardo Lovo I¹, Gonzalo Torrealba M¹,
Pablo Villanueva G¹, Roger Gejman², Patricio Tagle M¹.

Survival of patients with brain metastases

Background: Brain metastases are the most common cerebral tumors, have a poor prognosis and their incidence is five times higher than primary brain tumors.

Aim: To analyze the survival of patients with the diagnosis of brain metastases, operated in our institution. **Patients and methods:** We retrospectively reviewed all patients operated from January 1989 to December 2001, whose pathological diagnosis confirmed the presence of cerebral metastases. The death date of each patient was obtained from the analysis of death certificates, obtained from the computerized National Registry. **Results:** In 46 operated patients, the date of death was determined. In 23 of them, information about primary site of malignancy, type of surgery performed and adjunctive treatment with Holocerebral Radiotherapy (Rt) was obtained. The overall median survival time of the 46 patients was 29 weeks (range 4-207). Thirty percent of patients were alive one year after surgery. Among those patients with complete clinical information, the median survival of 16 patients who received postoperative Rt was 41 weeks (range 12-207), compared to a survival of 18 weeks (range 8-72), among those that did not receive Rt ($p = 0.04$). **Conclusions:** The median survival for patients operated for cerebral metastases in our institution is 29 weeks. Those who are operated and receive Rt, have a longer survival, than those who did not receive Rt (Rev Méd Chile 2005; 133: 190-4)

(Key Words: Brain neoplasms; Cranial irradiation; Neoplasms, brain, malignant; Neoplasm metastasis)

Recibido el 21 de junio, 2004. Aceptado en versión corregida el 30 de agosto, 2004.

¹Servicio de Neurocirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. *Trabajo presentado en modalidad de poster, XVI Congreso Chileno de Neurocirugía, diciembre 2003.

Entre 15 y 40% de los pacientes con cáncer desarrollan en algún momento metástasis cerebrales (MC)¹. En los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) existen más de 100.000 casos nuevos de MC cada año. Si esta cifra se compara con los 17.000 casos anuales de tumores primarios cerebrales, se concluye que las MC son las lesiones tumorales intracraneanas más comunes¹⁻⁴. Sin embargo, no son los tumo-

res intracraneanos que con mayor frecuencia se operan, se estima que alrededor de 20-25% de las MC llegan a tener indicación quirúrgica^{3,4}. Los candidatos a cirugía son los pacientes con los mejores factores pronósticos, tales como: edad, enfermedad sistémica controlada, buen estado funcional (Karnofsky), usualmente no más de dos lesiones y localización en área no elocuente^{2,4}.

En 40 - 60% de los pacientes con MC, la causa de muerte es consecuencia de la enfermedad primaria y no debido a la lesión cerebral³. El

Correspondencia a: Dr. Eduardo Lovo I. Fono 354-3465
Fax: 632 82 57. Correo-E: neurocir@med.puc.cl

pronóstico no es bueno y sólo 12-20% de los pacientes sobreviven un año desde el diagnóstico⁴⁻⁶, aunque en pacientes seleccionados con cáncer de mama y buenos factores pronósticos, la sobrevida puede llegar a ser superior a los 5 años⁷. Si se decide no dar tratamiento, la sobrevida media es de 1 mes, si se trata sólo con corticoides puede llegar a los dos meses, si se agrega radioterapia holocerebral (Rt) puede llegar a ser de 3 a 6 meses y si se realiza tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia complementaria la sobrevida puede prolongarse entre 11 meses y un año¹. En la medida que mejoran los tratamientos oncológicos, aumenta el tiempo de sobrevida de pacientes con cáncer, pero también aumenta la cantidad de pacientes que comienza a presentar MC^{4,8}.

El propósito del presente estudio fue determinar la sobrevida de pacientes operados de MC en nuestra institución y, eventualmente, utilizar esta información para evaluar terapéuticas actuales o futuras.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron las fichas clínicas de pacientes operados en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, en los cuales el diagnóstico histológico postoperatorio confirmó la presencia de MC, entre enero de 1989 y diciembre de 2001.

La fecha de defunción se obtuvo del Servicio Nacional de Registro Civil e Identificación y se calculó la mediana de sobrevida. Hubo un total de 46 pacientes en los cuales histológicamente se confirmó el diagnóstico de metástasis cerebral, 42 (91%) fallecieron y 4 (9%) se encontraban vivos al tiempo de concluir el presente estudio.

En 23 (50%) pacientes se pudo obtener información completa sobre algunas variables de interés: número de metástasis (únicas o múltiples), resección quirúrgica o biopsia y si hubo tratamiento con Rt después de la resección quirúrgica o biopsia. Posteriormente, se analizó la información y se configuraron las curvas de Kaplan-Meier de sobrevida utilizando el Log-Rank Test, considerando valores estadísticamente significativos (p) como aquellos menores a 0.05.

RESULTADOS

- I. Demografía: La edad promedio fue de 50.9 años (23-80 años) y 31 (66%) pacientes fueron del sexo femenino.
- II. Origen del tumor primario según histología en los 46 pacientes: (Figura 1) En 10 pacientes (22%) era de origen pulmonar, en 7 (15%) mama, en 6 (13%) melanoma, 6 (13%) riñón, en 3 (6%) digestivo, 4 (9%) de diversos órganos. En 10 pacientes (22%) no se determinó el origen de la MC.
- III. Multiplicidad de lesiones: De los 26 pacientes que se logró seguimiento completo, 22 (84%) presentaban lesiones cerebrales únicas y 4 (16%) múltiples.
- IV. Tratamiento quirúrgico: Todas las lesiones cerebrales únicas (22 pacientes) fueron sometidas a craneotomía y resección. De los pacientes con lesiones múltiples, en uno se resecó una de ellas y en los otros tres se realizó sólo biopsia.
- V. Tratamiento complementario: de los 23 pacientes con seguimiento completo, 17 (61.5%) recibieron Rt y 7 (27%) no la recibieron.
- VI. Sobrevida: (Figura 2) En 46 pacientes, el tiempo de sobrevida fue de 29 semanas (rango 4 - 207 semanas), 30% de los pacientes estaban vivos al año.
- VII. La mediana de sobrevida de los operados con resección tumoral y Rt en comparación con los operados pero que no recibieron Rt fue de 41 semanas (rango 12-207 semanas) 18 semanas (rango 8-72 semanas) respectivamente (Figura 3), lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.04$) con un *Hazard Ratio* de 0.38 con 95% de IC 0.07284 a 0.9877.

FIGURA 1. Origen del tumor primario según histología en los 46 pacientes.

FIGURA 2. Curva actuarial de sobrevida global.

FIGURA 3. Curvas actuariales que comparan sobrevida entre el grupo que fue operado y recibió Rt (línea punteada) vs aquellos que fueron operados únicamente (línea continua).

DISCUSIÓN

El análisis de la sobrevida en pacientes con MC, es importante ya que permite conocer el pronóstico y las expectativas de vida, a la vez, puede permitir comparar la eficacia de tratamientos actuales y futuros. Existen numerosas publicaciones en el extranjero sobre el tema¹⁻⁵, pero no tenemos conocimiento que en Chile se haya publicado algún trabajo relacionado con el tiempo de sobrevida en pacientes con MC, lo cual, por variables étnicas, sociales, culturales y económicas podría ser diferente a lo publicado en el extranjero, en

especial en la literatura anglosajona. Consideramos interesante investigar el tiempo de sobrevida en pacientes con MC operados en nuestro hospital, ya que siguen un modelo estandarizado de tratamiento. Seleccionamos pacientes con MC operadas, debido a que tenían un diagnóstico de certeza de la lesión cerebral a través de la biopsia quirúrgica.

La mayoría de las MC se diagnostican por síntomas a veces inespecíficos, como puede ser cefalea o convulsión en pacientes con cáncer o inclusive síntomas neurológicos en pacientes en los cuales no se conocían como portadores de enfer-

medad maligna. Usualmente, las lesiones únicas tienden a researse^{2,4,6}, especialmente las que son sintomáticas o que por su volumen provocan efecto de masa y siempre y cuando se encuentren localizadas en áreas quirúrgicamente abordables, las cuales al ser reseadas no condicionen déficit neurológico posterior. Por otro lado, se operan los pacientes que presentan los mejores factores de supervida, como son: enfermedad sistémica controlada, buen estado neurológico y general, edad no muy avanzada, y que no existan metástasis en otros órganos^{2,4}. Por todas estas razones es difícil en nuestro medio tener un grupo numeroso de MC operadas. Logramos reunir 46 pacientes operados cuyo diagnóstico histológico confirmó la presencia de MC, en los cuales se determinó la fecha de muerte con certeza a través del Registro Civil e Identificación, 4 están vivos aún. La supervida mediana del grupo fue de 29 semanas, 30% de los pacientes sobrevivió un año. Se trata de una cifra global, sin desglosar las variables clínicas de los pacientes o tratamientos recibidos.

En esta serie hay variados tipos de cánceres en los que predominó el cáncer pulmonar, mama, riñón y melanoma, como se describe en la literatura^{9,10}. Con alta frecuencia encontramos MC de cánceres de origen desconocido, lo que probablemente se explica porque en los años de la revisión (1989-2001) no siempre se utilizó la tomografía axial computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis para la búsqueda del tumor primario o bien, las condiciones generales del paciente y la probable evolución rápida hacia la muerte (3 a 4 semanas) no permitió una búsqueda completa y efectiva del primario.

A pesar de las limitantes comentadas, nos parece que la determinación del tiempo de supervida es útil, pues representa un índice primario para futuros análisis más detallados. En algunas de las mejores series publicadas en el extranjero, la supervida media ha fluctuado entre 11 y 12 meses y la supervida a un año entre el 12% y 20%^{5,6}, lo cual no difiere mucho de los valores aquí presentados.

En la actualidad, la modalidad diagnóstica de elección para definir las características morfológicas de las MC es la Resonancia Magnética. La TC cerebral tiene falsos negativos¹¹ en relación a lesiones múltiples, mostrando lesiones únicas en 50-60% de los pacientes con MC, en cambio cuando se utiliza RM cerebral esa cifra disminuye a 30%^{4,12}, la modalidad diagnóstica empleada posee una implicancia directa en cuanto a pronóstico ya que las lesiones múltiples tienen baja supervida usualmente menor a 6 meses^{13,14}.

Los pacientes sometidos a cirugía resectiva y Rt tuvieron una mediana de supervida de 41 semanas, a diferencia del pequeño grupo analizado que no recibieron Rt, en los que la supervida fue de sólo 18 semanas, siendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). Es posible que en éste último grupo haya pacientes que presentaban peores factores pronósticos y que esto hayan sido la causa por la que se decidió no irradiarlos. Si bien el grupo de pacientes es pequeño, muestra que cuando se decide realizar cirugía resectiva debe acompañarse de Rt complementaria para lograr mejor supervida, enfoque terapéutico que se encuentra acorde a la información sobre tratamiento y supervida descrito en la literatura¹⁻⁵.

REFERENCIAS

1. FADI H, RAYMOND S. Management of brain metastases. *Neurosurgery Quarterly*. 2002; 12: 79-85.
2. SOFFIETTI R, RUDA R, MUTANI R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002; 249: 1357-69.
3. PATCHELL RA, TIBBS PA, REGINE WF, DEMPSEY RJ, MOHIUDDIN M, KRYSIO RJ ET AL. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485-9.
4. KLOS KJ, O'NEILL BP. Brain metastases. *Neurologist* 2004; 10: 31-46.
5. MINTZ A, CAIRNCROSS J. Treatment of a single brain metastases. The Role of Radiation Following Surgical Excision. *JAMA* 1998; 280: 1527-9.
6. LAGERWAARD FJ, LEVENDAG PC, NOWAK PJ, EIJKENBOOM WM, HANSENS PE, SCHMITZ PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
7. SINGLETARY SE, WALSH G, VAUTHEY JN, CURLEY S, SAWAYA R, WEBER KL ET AL. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8:241-51.

8. NUGENT JL, BUNN PA JR, MATTHEWS MJ, IHDE DC, COHEN MH, GAZDAR A et al. CNS metastases in small-cell bronchogenic carcinoma: Increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979; 44: 1885-93.
9. PERRY BLACK. Surgical and radiotherapeutic management of brain metastases. En: Schmidek & Sweet. *Operative Neurosurgical Techniques* 4th ed. Massachusetts, USA W.B. Saunders Company 2000; 717-32.
10. LE CHEVALIER T, SMITH FP, CAILLE P, CONSTANS JP, ROUESSE JG. Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. A review of 120 cases. *Cancer* 1985; 56: 880-2.
11. GALICICH JH, SUNDARESAN N, THALER HT. Surgical treatment of single brain metastases: Evaluation of results by CT scanning. *J Neurosurg* 1980; 53: 63-7.
12. SCHELLINGER PD, MEINCK HM, THRON A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275-81.
13. POLLOCK BE. Management of patients with multiple brain metastases. *Contemp Neurosurg* 1999; 21: 1-6.
14. STEVEN DC, JOHN RA. Current treatment of patients with multiple brain metastases. *Neurosurg Focus* 2000; 9: Article 5.