

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Abordaje multidisciplinario en el manejo de metástasis cerebrales por adenocarcinoma de pulmón

Multidisciplinary approach in the management of brain metastases due to lung adenocarcinoma

Lourdes Aracely Vásquez García(1), Pedro Luis López Oseida(2), Karla Yesenia Miranda Sandoval(3), Hugo Raúl Castro Salguero(2)

1. Departamento de Medicina Interna, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.
2. Unidad de Oncología Médica, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.
3. Unidad de Neumología, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala.

DOI: <https://doi.org/10.36109/rmg.v163i1.706>

Publicado: 9 de Septiembre 2023

Resumen

Las metástasis cerebrales en adenocarcinoma de pulmón son comunes en cáncer avanzado y reducen la supervivencia. Los cuadros clínicos pueden variar desde asintomáticos hasta síndrome de hipertensión intracraneana. El abordaje multidisciplinario es fundamental para determinar el mejor enfoque de tratamiento. Los métodos de diagnóstico, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son útiles para detectar las metástasis cerebrales y determinar la cantidad y ubicación de las lesiones. El tratamiento quirúrgico de las metástasis cerebrales combinado con radioterapia se considera el enfoque más efectivo para reducir el tamaño de las lesiones y mejorar los síntomas neurológicos. La radioterapia es una opción de tratamiento para pacientes que no son candidatos para la cirugía o para aquellos con múltiples lesiones cerebrales. La terapia dirigida, como la inhibición de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico. La terapia con inhibidores de "checkpoint" inmunológico, también ha demostrado ser efectiva en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y metástasis cerebrales. En conclusión, las metástasis cerebrales en adenocarcinoma de pulmón son una complicación común en pacientes con cáncer avanzado que pueden afectar significativamente la calidad de vida y el pronóstico del paciente. El abordaje multidisciplinario es fundamental para evaluar el estadio de la enfermedad y determinar el mejor tratamiento, que puede incluir cirugía, radioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia.

Palabras clave: Manejo multidisciplinario, adenocarcinoma de pulmón, metástasis cerebrales.

Abstract

Brain metastases in lung adenocarcinoma are common and often present as complications in patients with advanced cancer. It worsen prognosis and reduce survival. Clinically, they vary from asymptomatic to intracranial hypertension syndrome. Multidisciplinary approach is crucial in determining the best treatment. Diagnostic methods such as computed tomography and magnetic resonance imaging are useful in detecting brain metastases and determining the amount and location of the lesions. Surgical treatment of brain metastases combined with radiotherapy is considered the most effective approach to reduce lesion size and improve neurological symptoms. Radiotherapy is a treatment option for patients who are not candidates for surgery or for those with multiple brain lesions. Targeted therapy, such as inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase, has significantly improved survival in patients with metastatic lung adenocarcinoma. Immune checkpoint inhibitor therapy has also been shown to be effective in patients with advanced lung adenocarcinoma and brain metastases. In conclusion, brain metastases in lung adenocarcinoma are a common complication in patients with advanced cancer and significantly affect quality of life and prognosis. Multidisciplinary approach is crucial in evaluating the disease stage and determining the best treatment, which may include surgery, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy.

Keywords: *Multidisciplinary approach, lung adenocarcinoma, brain metastasis*

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es una de las neoplasias más comunes y mortales en todo el mundo. Según las últimas estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2021, el CP representa el 11,4% de todos los casos de cáncer diagnosticados en todo el mundo y el 18,0% de todas las muertes por cáncer. La mayoría de los casos de CP están relacionados con el tabaquismo, aunque también existen otros factores de riesgo, como la exposición a ciertos productos químicos y la contaminación del aire [1].

El adenocarcinoma de pulmón (ACP) es uno de los tipos más frecuentes, y se caracteriza por presentar células que se asemejan a las células glandulares. Este tipo de cáncer puede diseminarse a otras partes del cuerpo, incluyendo el cerebro. Las metástasis cerebrales son un problema clínico importante, ya que pueden causar síntomas neurológicos graves afectando la vida de los pacientes [2].

Las metástasis cerebrales destacan la importancia de la identificación temprana de las mismas en pacientes con ACP, así como la importancia de un enfoque multidisciplinario en su manejo. Además de la necesidad de una evaluación cuidadosa y un tratamiento personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta las características individuales del tumor y del paciente.

La frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes ACP varía dependiendo del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Se estima que alrededor del 25-40% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón desarrollan metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad [3].

Las metástasis cerebrales en pacientes con ACP pueden ocurrir a través de diferentes mecanismos, incluyendo la invasión directa de las células cancerosas a través de la barrera hematoencefálica, la diseminación hematogénea a través del sistema circulatorio, y la migración de las células cancerosas a lo largo del sistema linfático [4].

El ACP tiene una mayor tendencia a metastatizar al cerebro que otros subtipos de cáncer de pulmón, posiblemente debido a su mayor capacidad para producir factores de crecimiento y proteínas que promueven la angiogénesis y la invasión de las células cancerosas en el cerebro [5].

Evolución clínica

El cuadro clínico de una paciente con metástasis cerebrales por ACP puede variar dependiendo del tamaño, número y ubicación de las lesiones en el cerebro, así como de la velocidad de crecimiento de las mismas. Los síntomas pueden ser leves o graves y pueden aparecer de manera aguda o progresiva. Los síntomas y signos más comunes incluyen **cefalea**: es el síntoma más común puede variar en intensidad y se vuelve persistente con el tiempo; **convulsiones**: son una manifestación común de las metástasis cerebrales. Varios estudios han examinado la prevalencia de las convulsiones en pacientes con metástasis cerebrales. En un estudio [6] encontró que el 37% de los pacientes con metástasis cerebrales tenían convulsiones como su primer síntoma. La terapia anticonvulsivante se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de las convulsiones. La elección del medicamento y la dosis dependerán de las características del paciente y de la

gravedad de las convulsiones [7]; **disartria o afasia**: el paciente puede tener dificultades para encontrar las palabras adecuadas o para entender el lenguaje hablado; **pérdida de memoria o confusión**: la paciente puede tener dificultades para recordar cosas o sentirse confusa en relación a su entorno; **problemas de visión**: la paciente puede experimentar visión borrosa, doble o disminución de la agudeza visual; **debilidad o entumecimiento en una parte del cuerpo**: la paciente puede tener dificultades para mover un brazo o una pierna o sentir que esta parte del cuerpo está adormecida; **cambios en la personalidad o el comportamiento**: la paciente puede presentar cambios de humor, irritabilidad o pérdida de interés en actividades que antes le gustaban [8].

La punción lumbar está contraindicada en pacientes con hipertensión intracraneal debido al riesgo de herniación cerebral.

Exámenes radiológicos

En pacientes con sospecha de HIC, se debe realizar una TC o una RM para evaluar el volumen intracraneal y la presencia de lesiones ocupantes de espacio, como las metástasis cerebrales. Si se confirma la presencia de HIC, se pueden tomar medidas para reducir la presión intracraneal, como la administración de diuréticos, la elevación de la cabeza de la cama y la sedación. Los hallazgos tomográficos en una paciente con metástasis cerebrales dependerán del número, tamaño, ubicación y características de las lesiones cerebrales.

En general, las metástasis cerebrales pueden presentarse como lesiones nodulares solitarias o múltiples, con bordes bien definidos y con una apariencia típicamente hiperdensa en la TC y/o hipointensa en la RM en la mayoría de los casos. En la RM, las metástasis cerebrales suelen ser más fáciles de detectar que en la TC debido a su mejor contraste y resolución espacial. Las imágenes de RM con gadolinio pueden mostrar realce en anillo o en corona en algunas lesiones, lo que indica la presencia de edema perilesional [9]. Además, es importante mencionar que la apariencia radiológica de las metástasis cerebrales puede variar en función del tipo histológico del cáncer primario y la presencia de hemorragia o necrosis dentro de la lesión. En cualquier caso, los hallazgos tomográficos deben ser interpretados por un neurorradiólogo para establecer un diagnóstico adecuado y guiar el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento de emergencia de la HIC se enfoca en reducir la presión intracraneal de manera inmediata, ya que puede provocar daño cerebral irreversible. Algunas medidas de tratamiento de emergencia incluyen: 1) Manejo de la vía aérea. 2) Control de la ventilación: optimización de la oxigenación y ventilación. 3) Elevación de la cabecera de la cama a unos 30 grados para facilitar el drenaje venoso cerebral. 4) Administración de medicamentos para disminuir la presión intracraneal, como esteroides, manitol o solución salina hipertónica. 5) Intubación endotraqueal en caso de deterioro respiratorio severo. 6) Colocación de un catéter intraventricular: en caso de que se necesite una medición continua de la presión intracraneal o para la administración de medicamentos directamente al sistema nervioso central. 7) Derivación ventrículo-peritoneal o ventrículo-auricular: en caso de hidrocefalia.

El pronóstico de un paciente con metástasis cerebrales varía dependiendo de varios factores, como la edad del paciente, el estado general de salud, el tamaño, número

y ubicación de las metástasis, la presencia de otros tumores primarios y la respuesta al tratamiento.

La decisión de operar a un paciente con metástasis cerebrales depende de varios factores, como el número, tamaño, ubicación, sintomatología de las metástasis y estado general del paciente. En general, la cirugía se considera en pacientes con metástasis cerebrales solitarias, sintomáticas, accesibles quirúrgicamente, cuya enfermedad sistémica esté controlada. Es importante destacar que el abordaje quirúrgico puede conllevar riesgos y complicaciones, como hemorragia, infección y deterioro neurológico. Por lo tanto, la decisión de realizarla debe ser tomada por un equipo de especialistas en neurocirugía, oncología y radioterapia, después de una evaluación cuidadosa del paciente [10]. Algunos estudios sugieren que la cirugía combinada con radioterapia puede mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia en pacientes seleccionados con metástasis cerebrales en comparación con la radioterapia sola [11,12]. En aquellos pacientes que no son buenos candidatos quirúrgicos debe aplicarse radioterapia dirigida o bien holocraneana. Las terapias dirigidas (target therapies) pueden prevenir y mejorar las metástasis cerebrales en pacientes con CP y otras neoplasias malignas. Estas terapias se enfocan en moléculas específicas que están involucradas en el crecimiento y la propagación del tumor y que pueden ser diferentes de las moléculas que se encuentran en las células sanas. Por ejemplo, los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) son terapias dirigidas que bloquean las señales de crecimiento celular que son importantes para el crecimiento y la propagación del tumor. Estos medicamentos se han utilizado con éxito en pacientes con cáncer de pulmón y otras neoplasias malignas que tienen mutaciones en genes como EGFR, ALK y ROS1, que son comunes en algunos tipos de ACP. Estudios recientes han demostrado que algunos inhibidores de TKI tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, lo que significa que pueden llegar al cerebro y tener un efecto sobre las metástasis cerebrales. Por lo tanto, estos medicamentos pueden prevenir y tratar las metástasis cerebrales en pacientes con CP y otras neoplasias malignas. Por ejemplo, un estudio evaluó la eficacia del inhibidor de TKI osimertinib en pacientes con CP y metástasis cerebrales. Los resultados mostraron que osimertinib mejoró significativamente la supervivencia global y el control de la enfermedad en pacientes con mutaciones en el gen EGFR y metástasis cerebrales [13]. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las terapias dirigidas no son efectivas para todos los pacientes y que pueden tener efectos secundarios significativos.

La inmunoterapia es una opción de tratamiento cada vez más común en pacientes con CP avanzado, incluyendo aquellos con metástasis cerebrales. La inmunoterapia se basa en el uso de fármacos que estimulan el sistema inmunológico del paciente para que ataque las células cancerosas. Varios estudios han demostrado la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con CP avanzado, metástasis cerebrales e inhibidor de punto de control inmunitario. Los resultados mostraron que la inmunoterapia mejoró significativamente la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva en pacientes con metástasis cerebrales en comparación con la quimioterapia [14].

Conclusión

En general, se considera que los pacientes con metástasis cerebrales tienen un pronóstico pobre, especialmente si no se tratan. Según una revisión sistemática publicado en 2018, el pronóstico de los pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento es muy malo, con una mediana de supervivencia que varía entre 1.0 y 5.5 meses, dependiendo del número y tamaño de las metástasis, así como de la presencia de otras enfermedades [10]. Por otro lado, la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia, cirugía o una combinación de ambos, es significativamente mejor que la de los pacientes sin tratamiento. En otro estudio retrospectivo publicado en 2017 encontró que la mediana de supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia sola, fue de 6.1 meses, mientras que la mediana de supervivencia de los pacientes tratados con radioterapia y cirugía fue de 9.5 meses [9]. Es importante tener en cuenta que estos resultados pueden variar en función de las características específicas de cada paciente, y que el pronóstico debe ser evaluado individualmente por el médico tratante y de la accesibilidad a los diferentes tratamientos, es decir disponibilidad de neurocirujano, acceso a cuidados postoperatorios, técnicas de radioterapia modernas y acceso a medicamentos.

A continuación, se presenta un ejemplo de algoritmo basado en las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica [3].

1. Diagnóstico de metástasis cerebrales en pacientes con adenocarcinoma pulmonar mediante imagenología.
2. Evaluación clínica y neurológica detallada (utilizar anticonvulsivos si es necesario).
3. Considerar el tratamiento de las metástasis cerebrales según los siguientes criterios: a) Pacientes con metástasis cerebrales únicas y pequeñas (<3 cm): resección quirúrgica con o sin radioterapia adyuvante. B) Pacientes con múltiples metástasis cerebrales y/o metástasis grandes (>3 cm): radioterapia estereotáctica fraccionada (SBRT) o radioterapia de haz externo de todo el cerebro (RT-WB). C) Pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o que requieren control inmediato: radioterapia de haz externo de todo el cerebro (RT-WB) o radiocirugía.
4. Considerar la terapia sistémica en combinación con el tratamiento local en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o progresivas.
5. Monitorización estrecha de la respuesta al tratamiento y la toxicidad, y ajuste de la terapia según sea necesario.

El abordaje multidisciplinario en el manejo de metástasis cerebrales por adenocarcinoma de pulmón es fundamental para lograr un tratamiento integral y personalizado. La colaboración entre diferentes especialidades, como oncología, neurocirugía, radiología, neurología y cuidados intensivos, permite una evaluación completa del paciente y la consideración de todos los aspectos relevantes en su tratamiento. Además, la coordinación entre estas especialidades puede mejorar la eficacia del tratamiento y disminuir la incidencia de complicaciones. En este sentido, es importante establecer un plan terapéutico individualizado para cada paciente, considerando las características clínicas y biológicas del tumor, así como la presencia de otras comorbilidades. El abordaje multidisciplinario también permite la

participación de los pacientes en la toma de decisiones informadas y en la planificación del tratamiento

Conclusión

El adenocarcinoma de pulmón es uno de los cánceres más comunes y agresivos que pueden producir metástasis cerebrales. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son fundamentales para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. La combinación de terapias locorregionales y sistémicas, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias target e inmunoterapia, ha demostrado ser efectiva en el manejo de las metástasis cerebrales por adenocarcinoma de pulmón. Es necesario un abordaje multidisciplinario y personalizado para cada paciente, considerando las características clínicas y biológicas del tumor, así como la presencia de otras comorbilidades. Además, se requieren más investigaciones para mejorar la comprensión de la biología y la fisiopatología de las metástasis cerebrales y desarrollar nuevas terapias dirigidas específicamente a esta patología.

Referencias bibliográficas / References

1. American Cancer Society. (Jan de 2023). *American Cancer Society*. Obtenido de Key statistics for lung cancer: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html>
2. World Cancer Research Fund International. (Mar de 2022). *World Cancer Research Fund International*. Obtenido de Lung cancer statistics: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/lung-cancer-statistics/>
3. Soffiatti R, A. U. (1 de Jul de 2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-Oncology*, 162 - 174. doi:10.1093/neuonc/nox073
4. Shin DY, N. I. (Mar de 2013). Characteristics of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat*, 52 - 9. doi:10.4143/crt.2013.45.1.52
5. Zhuang H, Y. Z. (2019). The prognostic value of primary tumor location in early-stage non-small cell lung cancer in patients after stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiat Oncol*, 183. doi:10.1186/s13014-019-1385-5
6. Gaspar L, S. C. (1997). Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 731 - 5. doi:10.1016/s0360-3016(96)00619-0
7. Zeng Q, X. J. (2021). The efficacy and safety of antiepileptic drugs for patients with brain tumors: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 897 - 908. doi:10.1080/17512433.2021.1924357
8. Sperduto PW, B. B. (2008). A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the

RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 510 - 4.
doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074

9. Han Y, Y. H. (2017). Prognostic factors for survival in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with stereotactic radiosurgery: A retrospective analysis. *Radiat Oncol*, 12(1), 69. doi:10.1186/s13014-017-0815-5
10. Mathiesen TI, E. G. (2018). Surgery for brain metastases: a review of current literature and future directions. *Cancer Treat Rev*, 115 - 123.
11. Hasanov E, N. D. (2022). An interdisciplinary consensus on the management of brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *CA CANCER J CLIN*, 454 - 489.
12. Sun SQ, H. D. (2018). Surgical resection of brain metastases and the risk of leptomeningeal recurrence in patients treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*, 161 - 168. doi:10.3171/2016.12.JNS161673
13. Ramalingam O, T. e. (2017). Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Lancet Oncol*, 1454 - 1466. doi:10.1016/s1470-2045(17)30676-6
14. Reck M, R.-A. D. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1823 - 1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774