

Metástasis cerebral en paciente con cáncer pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura

Brain Metastasis in a Lung Cancer Patient: A Case report and literature review

Para citar este trabajo:

Intriago, I., Giler, M., Vera, G., Vélez, F. y Ponce, J. (2023). Metástasis cerebral en paciente con cáncer pulmonar: reporte de caso y revisión de la literatura. *Reincisol*, 2(4), pp. 186-202. [https://doi.org/10.59282/reincisol.V2\(4\)186-202](https://doi.org/10.59282/reincisol.V2(4)186-202)

Autores:

Otoney Alejandro Intriago Vásquez

Estudiante de la Carrera de Medicina
Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo

País: Ecuador

Correo: ointriago7265@utm.edu.ec

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-4908-6858>

María José Giler Guerrero

Estudiante de la Carrera de Medicina
Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo

País: Ecuador

Correo: mgiler1447@utm.edu.ec

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-0677-4821>

Gema Melina Vera Vélez

Estudiante de la Carrera de Medicina
Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo

País: Ecuador

Correo: gvera2688@utm.edu.ec

Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-9308-1949>

Frank Josué Vélez Carpio

Estudiante de la Carrera de Medicina
Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo

País: Ecuador

Correo: fvelez2625@utm.edu.ec

Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-3910-4611>

Jhon Alexander Ponce Alencastro

Docente de la Universidad Técnica de Manabí

Ciudad: Portoviejo

País: Ecuador

Correo: jhon.ponce@utm.edu.ec

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>

RECIBIDO: 21-JUL-2023

ACEPTADO: 10-SEP-2023- PUBLICADO SEP- 11 2023

Resumen

La metástasis cerebral (MC) es la propagación del cáncer al cerebro desde el tumor original, siendo común en el cáncer de pulmón. Estas metástasis representan un desafío significativo y afectan negativamente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de este trabajo de investigación fue describir la metástasis cerebral desde la presentación clínica de un cáncer de pulmón en una persona mayor, la metodología empleada fue la revisión bibliográfica del tipo documental. Entre los hallazgos se evidenció que la detección mejorada y los avances terapéuticos han aumentado el enfoque en el tratamiento. La expresión de PD-L1 en las metástasis cerebrales influye en la respuesta a la terapia anti-PD-1/PD-L1, pero varía entre el tumor primario y las metástasis. La terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario y terapias dirigidas, como EGFR-TKI, muestra promesa, pero se necesita más investigación para entender plenamente su impacto en la respuesta terapéutica. La elección del tratamiento óptimo depende de la anatomía del tumor, las mutaciones y la expresión de PD-L1.

Palabras claves: Metástasis cerebral; cáncer de pulmón; estudio de caso.

Abstract

Brain metastasis (BM) is the spread of cancer to the brain from the original tumor, being common in lung cancer. These metastases represent a significant challenge and negatively affect the survival and quality of life of patients. This study's main aim was to describe brain metastasis from the clinical presentation of lung cancer in an elderly person, the methodology used was the literature review of the documentary type. Among the findings it was evidenced that improved detection and therapeutic advances have increased the focus on treatment. PD-L1 expression in brain metastases influences the response to anti-PD-1/PD-L1 therapy, but varies between primary tumor and metastases. Therapy with immune checkpoint inhibitors and target therapies, such as EGFR-TKI, shows promise, but more research is needed to fully understand their impact on therapeutic response. The choice of optimal treatment depends on tumor anatomy, mutations and PD-L1 expression.

Keywords: Brain metastases; Lung cancer; Case study.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial, sólo después del cáncer de mama. Además, es la principal causa de muerte por cáncer, con 1.8 millones de defunciones, lo que aproximadamente representa 1 de cada 10. La supervivencia de estos pacientes a los cinco años del diagnóstico es del 10-20% (1).

En cuanto a lo expuesto por Marín (2017), las metástasis cerebrales son una complicación frecuente en pacientes con cáncer, que se caracteriza por la propagación de células cancerosas desde los pulmones hacia el cerebro. Se estima que entre el 10 y 40% de los pacientes con cáncer presenta metástasis cerebrales, su incidencia va en aumento dada la mayor sobrevivencia media de los pacientes con las terapias actuales (2). Los tumores más frecuentes que causan metástasis cerebrales son los carcinomas de pulmón (20%), melanoma (6,9%), cáncer de riñón (6,5%), mama (5,1%) y colorrectal (1,8%) (3).

Las metástasis cerebrales pueden manifestarse de diversas formas. En la mayoría de los pacientes, los síntomas parecen estar relacionados con la expansión de la masa tumoral y el edema asociado. Las metástasis también pueden presentarse con hidrocefalia o hemorragia relacionada con el tumor. Los síntomas neurológicos pueden ser muy variados (3).

Al mismo tiempo Xie (2021) menciona que, el microambiente del cáncer de pulmón está compuesto por células tumorales, células estromales (fibroblastos, células inmunitarias y células endoteliales vasculares) y la matriz extracelular, proporcionando un entorno propicio para el crecimiento tumoral y metástasis. A pesar de esto, existen varios factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cerebrales por cáncer de pulmón, incluyendo el tipo histológico del cáncer, estadio de la enfermedad, tamaño y la ubicación del tumor primario, así como la presencia de mutaciones genéticas específicas (4)(5).

La metástasis cerebral es un desafío preocupante en el cáncer, a pesar de los avances. Los pacientes afectados tienen un pronóstico desfavorable y una esperanza de vida limitada. La detección temprana y el tratamiento adecuado son cruciales para mejorar los resultados y la calidad de vida de estos pacientes.

Por lo antes expuesto, el objetivo de este trabajo de investigación es describir la metástasis cerebral desde la presentación clínica de un cáncer de pulmón en una persona mayor.

MATERIALES Y METODOS

La presente investigación documental tiene un diseño descriptivo y está basada en la revisión narrativa de literatura mediante la búsqueda en diversas bases de datos biomédicas como Medline, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, EMBASE, Scielo citation index. Para realizar esta búsqueda, se utilizaron metabuscadores como Tripdatabase (Cochrane), Google Scholar y PUBMED. Además, se emplearon los descriptores de DeCS/MeSH, los cuales fueron obtenidos a partir de la deconstrucción del título, como “metástasis cerebral”; “cáncer pulmonar”; “estudio de caso”. Para la búsqueda eficiente de información se utilizaron los operadores booleanos más comunes (AND, OR) para acelerar el manejo del motor de búsqueda: “cáncer de pulmón Y metástasis cerebral”; “metástasis cerebral OR cáncer de pulmón”; “metástasis cerebral Y hemiparesia”. Los criterios de inclusión consideraron los siguientes aspectos: estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares, investigaciones que evaluaran tratamientos o enfoques terapéuticos específicos y estudios publicados desde el año 2018. Por otro lado, se excluyeron aquellos artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión o que no aportan información relevante para el trabajo de investigación.

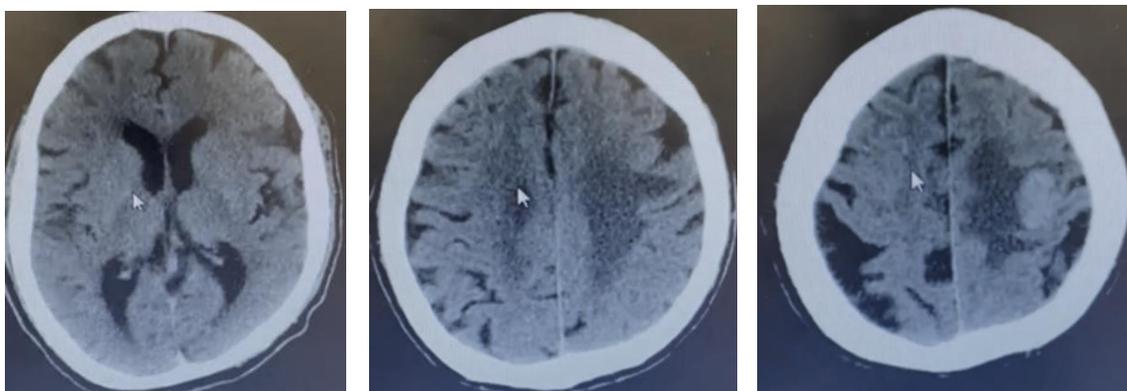
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Usuario masculino de 71 años de edad que es ingresado a una clínica privada por presentar debilidad de brazo derecho, con imposibilidad de realizar actividades o normales, debilidad en pierna ipsilateral en horas de la mañana, que evoluciona con deterioro del estado de consciencia, desviación de la comisura labial, acompañado de convulsiones tónico-clónicas. En cuanto a los antecedentes personales presenta hipertensión arterial y diabetes diagnosticadas y controladas hace 6 años.

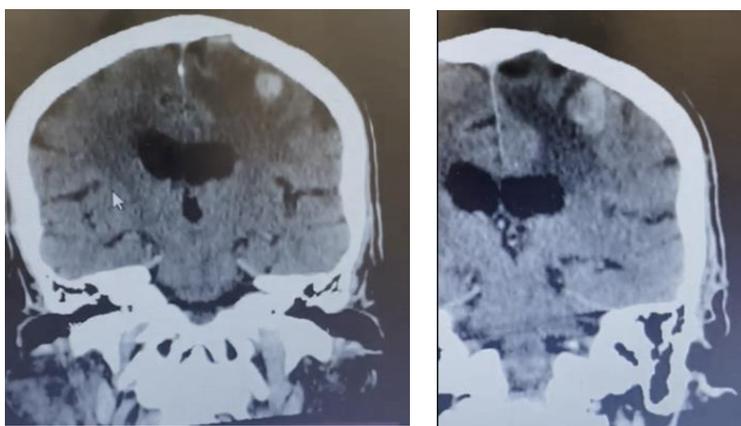
Al examen físico del ingreso se observa PA: 97/72 mmHg, FC: 107 lpm, FR: 10 rpm, Glasgow 7/15, por lo que se procede a realizar ventilación mecánica invasiva junto con manejo antibiótico AMPICILINA + SULBACTAM 3GR IV cada 6 horas, pupilas

isocóricas reactivas, reflejos de tronco conservados, afebril. Presenta tendencia a taquicardia, diferenciales de presión sistó-diastólicas cortas, signos de hipoperfusión periférica con llenado capilar de 7 segundos, por lo que evidencia presunto choque cardiogénico, iniciando infusión de dopamina a 4mcg/kg/min.

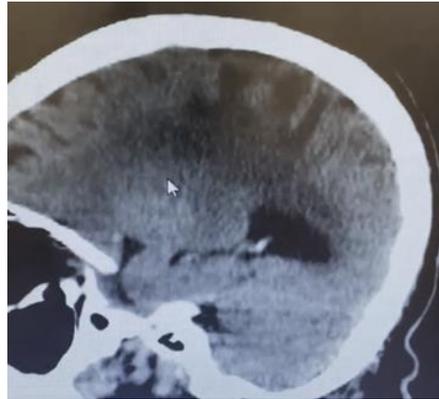
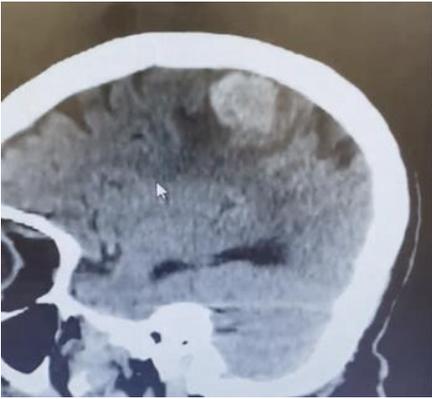
Como exámenes complementarios se le realizó HGB: 18.4- HTC: 54 - PQT: 261.000, cuenta con azoados elevados, urea 47 mg/dl, creatinina 1,9, ionograma con NA 145 - K 3.6 - CL 109, leucocitos 9780 MM3 - SEG: 85% - LINFO: 10%, Glicemia 241 mg/dL con corrección con insulina rápida según esquema. Ecografía que revela bajo gasto cardíaco bajo resistencias vasculares altas. Troponina I 29.0, INR 1.9. Se realizó una tomografía computarizada de cráneo con cortes axiales, coronales y sagitales que muestra zona hiperdensa en lóbulo parietal izquierdo rodeado de zona hipodensa, con presencia de atrofia cortical marcada (Anexos 1, 2, 3).



Anexo 1: Cortes axiales de TC

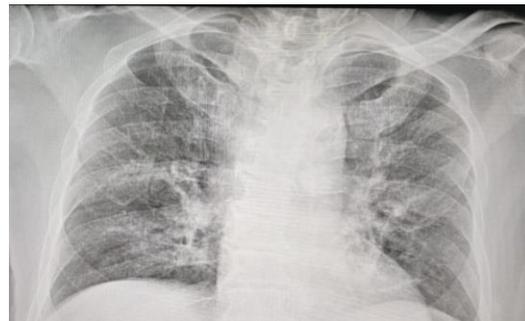


Anexo 2: Cortes coronales de TC



Anexo3: Cortes sagitales de TC

Se procedió a una radiografía de tórax posteroanterior en la que se observó una masa bien definida en el pulmón izquierdo. La masa presenta bordes irregulares y una densidad mayor en comparación con el tejido pulmonar circundante. No se evidencian signos de calcificación (Anexo 4). Se mostraron alteraciones de distintos marcadores tumorales, específicamente el CA 19-9 y Alfafetoproteína, con 44.8 y 17533.0 UI/mL respectivamente (Anexo 5).



Anexo5: Radiografía posteroanterior y lateral de tórax

PRUEBA	RESULTADO	UNIDAD	VALORES DE REFERENCIA
Ag. Carcinoembrionario	2.43	ng/mL	No fumadores: hasta 3.8 Fumadores: hasta 5.5
CA 19-9	44.8	U/mL	0.0 – 27.0
Ag. Prostático Específico	0.65	Ng/mL	0.00 – 4.00
Alfafetoproteína	17533.0	IU/mL	0.00 – 5.8

Marcadores tumorales.

DISCUSIÓN

La metástasis cerebral (MC) es el cáncer diseminado desde el tumor primario hasta el sistema nervioso central (SNC); se trata también del tumor más común en adultos y diez veces más frecuentes que los tumores primarios de dicho sistema (6). Además, es la complicación neurológica más frecuente del cáncer del cáncer y la segunda causa después de las encefalopatías metabólicas de disfunción del SNC en pacientes oncológicos (7).

La incidencia de la MC está en aumento. Este incremento parece estar asociado con mayor número de diagnósticos debido al desarrollo de métodos diagnósticos efectivos, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), así como una mayor detección de esta afección en autopsias. Aproximadamente el 15 % de los pacientes con cáncer desarrollan MC, y alrededor del 10 % presentan metástasis durales o leptomenígeas. En el 67 al 75 % de los casos, las MC provocan síntomas, mientras que el resto son asintomáticas y se descubren al realizar la autopsia o al examinar la extensión tumoral (8). Los gliomas son los tumores intracraneales más comúnmente encontrados, seguidos por tumores menígeos, tumores de la pituitaria, tumores de nervios craneales y neuroepiteliales (9).

Por otro lado, en la revisión de la literatura se indica que el cáncer de pulmón es uno de los tipos de tumores malignos más comunes en todo el mundo. Además, se destaca como el tumor primario que con mayor frecuencia ocasiona metástasis cerebrales, ya que se estima que en pacientes con MC, el cáncer de pulmón es el tumor primario en 40 a 50% de los casos y aproximadamente el 10% de los pacientes recién diagnosticados con cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado tienen metástasis cerebrales (8,10). Le siguen en incidencia el cáncer de mama con un 20 - 30%, el melanoma con 20 - 25%, el carcinoma renal con 10 - 20% y tumores gastrointestinales con un 4 - 6%; se refiere también que en el 10% de los casos de MC es de origen indeterminado (11).

La mayoría de estos tumores ocurren en forma esporádica y son varios los factores de riesgo que se han asociado a su desarrollo, tales como: la exposición a radiaciones ionizantes o a ondas electromagnéticas, y la presencia de enfermedades como la diabetes, la hipertensión arterial y la enfermedad de Parkinson (9). Sin embargo, no son determinantes en cuanto a las conclusiones médicas si un factor u otro puede llegar a ser concluyente en la aparición de estos tumores (12).

Además, se menciona que el rango de edad más afectado para la presentación de una metástasis cerebral son más comunes de la quinta a la séptima década de la vida, siendo la edad avanzada el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres (8).

En el caso presentado, muestra como usuario, a una persona mayor, con 71 años de edad, y como fue mencionado en este rango etario aumenta significativamente el riesgo de presentación de una metástasis cerebral, esto se le suma al antecedente personal que tiene el paciente de cáncer de pulmón, el cual según la revisión de la bibliografía tiene como complicación más frecuente la diseminación metastásica en el cerebro.

En cuanto a la presentación de acuerdo a la ubicación anatómica, las metástasis que se desarrollan en los lóbulos frontales tienen el potencial de generar dificultades en aspectos motores como parálisis de la cara o extremidades, afectar habilidades lingüísticas, de la atención, toma de decisiones, planificación, funciones ejecutivas, motivación y resolución de problemas; además de

alteraciones de la conducta e incontinencia urinaria y/o intestinal (13). En tumores de los lóbulos temporales pueden aparecer trastornos visuales, auditivos, del equilibrio o del olfato y gusto. También trastornos del lenguaje o de la memoria así como alteraciones emocionales y de la conducta. Los lóbulos parietales no tienen una buena separación del resto de lóbulos lo que ocasiona manifestaciones clínicas más complejas. Se pueden presentar diversos síntomas como trastornos visuales o dificultad en el reconocimiento de objetos o de partes del cuerpo o del lenguaje. En los tumores de los lóbulos occipitales destacan sobre todo los trastornos visuales incluyendo la ceguera (14). En el cerebelo, las lesiones pueden desencadenar problemas vinculados a la coordinación motora, el equilibrio, el tono muscular, la precisión en los movimientos, la capacidad para realizar movimientos rápidos alternantes, la falta de coordinación (ataxia) y movimientos involuntarios oculares (nistagmo). Las lesiones en el tálamo tienen el potencial de alterar diversas funciones, como el sistema sensorial, motor, lingüístico, cognitivo, visual, auditivo e incluso emocional (límbico) (13).

El paciente del caso presenta una masa en la zona parietal, en las que, según la bibliografía, la presentación de las manifestaciones clínicas es más complejas y puede ir desde afectaciones a nivel de la vía piramidal hasta alteraciones en las funciones cognitivas. Sin embargo, la clínica de este paciente fue desde una hemiparesia derecha hasta una convulsión de tipo tónico-clónica.

Una convulsión es un indicio que refleja una actividad anómala en el cerebro. Puede surgir debido a la presencia de un tumor cerebral, aunque también existen otros factores desencadenantes que pueden dar lugar a ellas, los cuales no están limitados exclusivamente a tumores cerebrales, ya que también pueden presentarse como una manifestación de otras condiciones médicas.

La RM es el estudio de imagen “estándar de oro” para el diagnóstico de este tipo de lesiones porque su sensibilidad y especificidad son superiores a la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET). Las MCs son típicamente lesiones sólidas realzadas en anillo con una forma pseudoesférica que típicamente ocurren en el 80% de los hemisferios cerebrales, el 15% del cerebelo y el 5% del tronco encefálico (15).

En situaciones de urgencia, la TC de cráneo se muestra particularmente beneficiosa, especialmente en los siguientes escenarios: a) para realizar un

diagnóstico diferencial entre metástasis cerebrales y otras complicaciones en un paciente oncológico con síntomas neurológicos recién presentados; b) para identificar sangrado agudo asociado a las metástasis cerebrales; y c) para detectar el desarrollo o el empeoramiento del edema alrededor de la lesión (2).

En este caso los exámenes complementarios de mayor relevancia fueron la radiografía de tórax que evidenció zonas de infiltración y una masa de bordes definidos en pulmón izquierdo. Así mismo, se le realizó una tomografía de cráneo la cual sirvió para confirmar la presencia de una zona hiperdensa en el lóbulo parietal izquierdo rodeada de una zona hipodensa, en conjunto se le realizaron marcadores tumorales de los cuales se encontró elevado el Ca 19.9 y la alfafetoproteína, lo que llevó al diagnóstico de metástasis cerebral por tumor pulmonar primario.

Con respecto al tratamiento, existen niveles de tratamiento. Están los corticosteroides, los cuales disminuye el edema vasogénico que suele rodear las metástasis cerebrales, aliviando en parte la acumulación de masa que aumenta la presión intracraneal (PIC). Esto conlleva a menudo una mejora clínica drástica pero temporal, ofreciendo un margen de tiempo para implementar una terapia más definitiva. Como ejemplo está la Dexametasona que se la utiliza para mitigar ciertos efectos secundarios del tratamiento antitumoral y prevenir el desarrollo de edema que podría eventualmente comprimir otras estructuras cerebrales (2).

Si se detecta una herniación cerebral y se aborda rápidamente, el síndrome puede ser reversible. Se administra solución de manitol al 20% (100 g bolo o 1 a 2 g/kg) para aumentar la osmolaridad y extraer agua del tejido cerebral, reduciendo la PIC. Sin embargo, su uso crónico puede dañar el parénquima y causar un aumento de rebote en la PIC (2).

La hiperventilación puede disminuir la pCO₂ a alrededor de 25 mmHg, lo que induce vasoconstricción y disminuye el volumen cerebral. Sin embargo, esto requiere intubación y ventilación mecánica para prevenir disfunción del tronco encefálico y falla respiratoria autónoma subsiguiente. Se debe elevar la cabecera de la cama, ya que, mejora el flujo venoso y reduce rápidamente la PIC (2).

En cuanto a la profilaxis de convulsiones, los pacientes que las experimentan necesitan anticonvulsivos, como la fenitoína. La combinación de fenitoína o

carbamazepina con radioterapia craneal, especialmente durante la reducción de corticosteroides, puede aumentar el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson. Por lo tanto, los anticonvulsivantes profilácticos son ineficaces y pueden tener efectos secundarios significativos, siendo no recomendados para pacientes con metástasis cerebrales (2).

Por su parte, la radioterapia utiliza haces de alta energía, como rayos X y protones, para destruir las células tumorales y mejorar la supervivencia y la función neurológica, con mejoras en síntomas específicos de hasta un 90%. Para las metástasis cerebrales, los métodos de radioterapia pueden incluir (2):

Radiación en todo el cerebro, que generalmente requiere 10 a 15 tratamientos durante dos o tres semanas. Sin embargo, la radiación prolongada en todo el cerebro se asocia con un declive cognitivo.

Radiocirugía estereotáctica, donde múltiples haces de radiación convergen en el tumor cerebral, administrando una dosis alta para destruir las células tumorales. Este procedimiento se realiza en una única sesión y puede abordar múltiples tumores

Otro tipo de terapia que se encuentra revolucionando la época actual es la terapia con agentes target. Algunos tumores primarios muestran una mayor sensibilidad hacia agentes específicos. Por ejemplo, en el caso del NSCLC, las mutaciones de EGFR y las reorganizaciones de ALK son expresadas con frecuencia, mientras que el melanoma a menudo presenta mutaciones BRAF V600, y el cáncer de mama puede estar impulsado por HER2. La estrategia de emplear agentes target junto con la radioterapia puede ser adoptada de dos formas, cada una con sus propias ventajas. La radioterapia holocraneana aprovecha las propiedades radiosensibilizantes de un agente específico. Se ha observado evidencia de que la combinación de radioterapia holocraneana con agentes target en el tratamiento de metástasis cerebrales es bien tolerada y puede lograr un mejor control de la enfermedad. En particular, se ha examinado el uso de inhibidores de EGFR e inhibidores de tirosina quinasa, y se han obtenido resultados prometedores. Sin embargo, es importante notar que estos estudios son en su mayoría de Fase II y cuentan con una cantidad limitada de pacientes, por lo que sus resultados necesitan ser validados en investigaciones a mayor escala (2).

Según William J. Magnuson et.al, Los EGFR-TKI, que son inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI por sus siglas en inglés), se emplean en la actualidad como la terapia inicial en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico que presentan una mutación en el EGFR. Tradicionalmente, las metástasis cerebrales (MC) han sido tratadas mediante enfoques locales en el sistema nervioso central (SNC), como cirugía, radiocirugía estereotáctica (SRS) o radioterapia en todo el cerebro (WBRT), antes de comenzar la terapia sistémica. En comparación con las quimioterapias comúnmente utilizadas en pacientes con CPNM, los EGFR-TKI muestran una mayor eficacia para atravesar la barrera hematoencefálica (16).

Por otro lado, están los inhibidores de puntos de control inmunitarios, siendo el PD-L1 un biomarcador predictivo para la respuesta al tratamiento, que, según Raees Tonse et. al, los criterios utilizados para seleccionar la terapia anti PD-1/PD-L1 continúan siendo motivo de debate, y su capacidad predictiva en el contexto de las metástasis cerebrales sigue siendo en gran medida desconocida. La presencia de PD-L1 en las células tumorales (TC) y en los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) podría tener un impacto potencial en la respuesta a la terapia anti PD-1/PD-L1. Observaron que la expresión de PD-L1 mostraba cambios frecuentes entre el tumor primario y las metástasis, con discrepancias reportadas en el 19 % de los casos en TC y en el 21 % en TIL, dando lugar a una tasa total de discrepancia combinada de aproximadamente el 20 %. Si existe una conexión sólida entre la expresión de PD-L1 en las metástasis cerebrales y la respuesta al tratamiento, este marcador biológico podría adquirir una importancia crítica (17).

CONCLUSIÓN

La evaluación médica del paciente se ha basado en exámenes complementarios y pruebas de imagen para comprender la extensión y naturaleza de su enfermedad. La literatura médica se presenta como guía fundamental al considerar opciones de tratamiento. La terapia con EGFR-TKI surge como prometedora, especialmente en pacientes de cáncer de pulmón no microcítico con mutación del EGFR, si bien la expresión de PD-L1 y otras mutaciones pueden influir en la respuesta al tratamiento. La literatura destaca la importancia de evaluar la expresión de PD-L1 para la elección terapéutica, aunque existe controversia en los umbrales exactos y en la variabilidad entre el tumor primario y las metástasis cerebrales. Por lo tanto, la decisión final de tratamiento debe ser individualizada, considerando la anatomía patológica, las mutaciones y la expresión de PD-L1 para maximizar la respuesta positiva y la calidad de vida. La colaboración médico-paciente es esencial para lograr una decisión informada y personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABTA (American Brain Tumor Association). (2018). Sobre Tumores Cerebrales: Manual para Pacientes y Cuidadores. <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/sobre-tumores-cerebrales.pdf>
- Camacho Sosa, Kirenia; García Hernández, Mildrey; Martí Martínez, Angel Ernesto; Herrera Suárez, Anairis; Martí Corúa, María Cristina. (2019). Comportamiento de las metástasis cerebrales en el cáncer de pulmón en Matanzas. Revista Médica Electrónica, 41(1), 130-141. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000100130&lng=es
- Hodelin, E., Cardona, M., Maynard, G., & Maynard, R. (2019). Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. Revista Información Científica, 98(4), 524-539. <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revinfoie/ric-2019/ric194j.pdf>
- Imbaquingo, A., Madera, S., Maldonado, I., Castillo, J., Leon, B., Galarraga, R., & Alban, L. (2022). Manejo multidisciplinario de las metástasis cerebrales: una revisión actualizada y un cambio de paradigma. Revista de Oncología Ecuatoriana, 32(2). DOI: <https://doi.org/10.33821/635>
- Magnuson, W. J., Yeung, J. T., Guillod, P. D., Gettinger, S. N., Yu, J. B., & Chiang, V. L. (2016). Impact of deferring radiation therapy in patients with epidermal growth factor receptor–mutant non-small cell lung cancer who develop brain metastases. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 95(2), 673–679. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.01.037
- Malpartida, R., & Cardenas, R. (2019). Metástasis cerebrales en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación EGFR. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 19(1), 101-104. DOI 10.25176/RFMH.v19.n1.1798
- Marín, A., Renner, A., Itriago, L., & Álvarez, M. (2017). Metástasis cerebrales: Una mirada biológica y clínica. Revista Médica Clínica Las Condes, 28(3). <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S071686401730069X>

- Martinez, C. (2022). Diagnóstico de tumores cerebrales primarios en el Hospital Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”, Cienfuegos. *Revista Gaceta Médica Estudiantil*, 3(2). <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/217/238>
- Noh, T. & Walbert, T. (2018). Metástasis cerebral: manifestaciones clínicas, manejo de síntomas y cuidados paliativos. En T. Walbert (Ed.), *Enfermedad metastásica del sistema nervioso* (pp. 75-88). doi:10.1016/b978-0-12-811161-1.00006-2
- Noh, T. (2018). *Metastatic Disease of the Nervous System. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. Brain Metastasis: Clinical Manifestations, Symptom Management, and Palliative Care*, 149, 75-88.
- Ochoa, L., Cruz, Y., Frerreiro, L., Ramirez, K., Gonzalez, A., & Garcia, M. (2022). Tomografía axial computarizada en pacientes con metástasis cerebrales. *Correo Científico Médico*, 26(1). <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3936/2091>
- Perez, P. (2022). Tumores cerebrales. *Sociedad Española de Oncología Médica*. Recuperado de: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-cerebrales?start=4>
- Rodríguez Correa, G. W., & Castro Suárez, G. M. (2023). Metástasis Cerebral. Una revisión bibliográfica. *MJ [Internet]*, 5(14), 22-23. <https://revista.estudioidea.org/ojs/index.php/mj/article/view/258>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2021). Estadísticas mundiales de cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3). <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
- Tonse, R., Rubens, M., Appel, H., Tom, M. C., Hall, M. D., Oda, Y., et al. (2021). Systematic review and meta-analysis of PD-L1 expression discordance between primary tumor and lung cancer brain metastasis. *Neuro-Oncology Advances*, 3(1). DOI: 10.1093/oaajnl/vdab166
- Valiente, M. (2018). The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends in Cancer*, 4(3), 176-196.
- Xie, S., Wu, Z., Qi, Y., Wu, B., & Zhu, X. (2021). Los mecanismos de metástasis del cáncer de pulmón: avances recientes y desafíos terapéuticos. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138(1). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221002353>

Conflicto de intereses

Los autores indican que esta investigación no tiene conflicto de intereses

con certificación de

