



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Hallazgos imaginológicos de las metástasis de carcinoma de mama en resonancia magnética de cráneo

Cesar Ricardo Riascos Caibe

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2012

Hallazgos imaginológicos de las metástasis de carcinoma de mama en resonancia magnética de cráneo

Cesar Ricardo Riascos Caipe

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Director (a):

Dr. Alfonso Javier Lozano Castillo

Línea de Investigación:

Neuroimágenes

Grupo de Investigación:

Radiología e Imágenes Diagnósticas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento Radiología e Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2012

Resumen

Objetivo: Determinar los hallazgos imaginológicos de las metástasis de carcinomas de mama en resonancia magnética de cráneo y describir la relación de las metástasis con los hallazgos histopatológicos. **Materiales y métodos:** Se revisaron 195 resonancias magnéticas de cráneo (cerebrales, base de cráneo y órbita) tomadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde Julio de 2007 hasta 31 de diciembre de 2009 de pacientes con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama para valoración por imágenes según el criterio del médico oncólogo tratante. **Resultados:** Se revisaron 195 resonancias magnéticas de cráneo (138 pacientes), 77 de ellas sin evidencia de metástasis quedando 118 resonancias magnéticas con evidencia de metástasis al sistema nervioso central para un total de 61 pacientes (44,2%), todas del género femenino. La mayoría de los tumores primarios fueron ductales (95,08%), estadio III (59%), Lesiones únicas se encontraron en 14 casos (22,95%), de 2 a 3 lesiones en 16 casos (26,23%) y la más frecuente lesiones mayores a 3, en 31 casos (50,82%). Las metástasis parenquimatosas fueron las más frecuentes, seguidas por las metástasis meníngicas y en calota con un porcentaje de 77,05%, 29,51% y 29,51% respectivamente. En el parénquima cerebral las metástasis que comprometían el compartimiento tanto supra como infratentorial fueron las más frecuentes con el 44,26%, le siguen las exclusivamente supratentoriales con el 27,66% y las exclusivamente infratentoriales con el 14,89%. Las metástasis de apariencia quísticas se encontraron en 13 de 47 casos parenquimatosas (27,66%). **Conclusiones:** En nuestra serie la distribución de las metástasis del carcinoma de mama en el sistema nervioso central difiere de lo descrito en la literatura, encontrando una mayor proporción de las metástasis meníngicas (especialmente leptomeníngicas), parenquimatosas infratentoriales, tallo cerebral, tálamo, ganglios basales y en calota.

Palabras clave: cáncer de seno, metástasis cerebrales, resonancia magnética

Abstract

Objective: determine the imaging discoveries of the metastatic breast cancer in brain magnetic resonance and discover the relation of the metastasis with the histopathological findings. **Materials and Methods:** 195 brain magnetic resonances were studied (brain, skull base and orbit) taken in the Instituto Nacional de Cancerología (INC) from July of 2007 up to the 31st of December of 2009 of patients with confirmed pathology diagnose of breast cancer, for imaging evaluation under the oncologist criteria. **Results:** 195 brain magnetic resonances were reviewed from 138 patients, 77 of them without metastatic evidence, leaving 118 magnetic resonances with evidence of metastasis to the nervous central system, for 61 patients (44.2%), all women. Most of the primary tumors were ductals (95.08%), stage III (59%). Solitary lesions were found in 14 cases (22.95%), from two to three lesions in 16 cases (26.23%) and, with the higher frequency, more than three lesions in 31 cases (50.82%). The parenchymal metastases were the most frequent, followed by the meningeal metastasis and in calvaria with a 77.05%, 29.51% and 29.51% respectively. In the parenchyma, the metastasis that compromised the supratentorial region as well as the infratentorial region were the most frequent, with the 44.26%, followed by the exclusively supratentorial region, with the 27.66%, and the exclusively infratentorial region with the 14.89%. The metastases with cystic appearance were found in 13 of the 47 parenchymal cases (27.66%). **Conclusions:** in our series the distribution of the metastatic breast cancer in the nervous central system differs from the world literature, because a mayor proportion of the meningeal metastases (especially leptomeningeal), parenchymal infratentorials, brain stem, thalamus, basal ganglia and calvaria were found.

Key words: breast cancer, brain metastasis, magnetic resonance imaging

Contenido

	Pág.
1. Introducción	1
2. Objetivos	2
2.1. Objetivo principal	2
2.2. Objetivos específicos	2
3. Materiales y Métodos	3
4. Resultados	4
5. Discusión	7
6. Conclusiones	8
7. Bibliografía	9

1. Introducción

El cáncer de mama es el de mayor frecuencia (23% de los cánceres en mujeres) y principal causa de muerte por cáncer en las mujeres (14% de las muertes por cáncer). La incidencia es alta en países desarrollados, intermedia en los países en vías de desarrollo y baja en los países menos desarrollados, pero la mortalidad por cáncer es más alta en los países menos desarrollados. La incidencia en áreas más desarrolladas es de 66,4 x 100.000 habitantes con una mortalidad de 15.3% y la incidencia en áreas menos desarrolladas es de 27,3 x 100.000 habitantes con una mortalidad del 10.8%.¹

En Colombia el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres con una incidencia de 29,1 x 100.000 habitantes (para el 2008) y ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer después del cáncer de cuello uterino con una tasa de mortalidad de 9,4 x 100.000 habitantes.^{2,3}

Las metástasis al sistema nervioso central (SNC) aunque no son frecuentes, influyen de manera importante en la calidad de vida y sobrevida de las pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de enfermedad metastásica a SNC después del diagnóstico del tumor primario y enfermedad sistémica es de 32,3 y 15 meses respectivamente.^{4,5}

Las metástasis de cáncer de mama en SNC son las segundas en frecuencia después de las de cáncer de pulmón. La incidencia de metástasis clínicamente manifiestas es de 10 a 16% y de hasta un 30% en las series de autopsias. Por lo general las metástasis a SNC se presentan en el curso tardío de la enfermedad, pero puede ser el primer sitio de diseminación hasta un 31% de los casos.^{6,7}

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

Determinar los hallazgos imaginológicos de las metástasis de carcinomas de mama en resonancia magnética de cráneo en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo julio del 2007 a diciembre del 2009.

2.2 Objetivos específicos

Describir la distribución topográfica y frecuencia de las metástasis de carcinomas de mama en el sistema nervioso central.

Describir la relación entre la distribución topográfica de las metástasis de carcinomas de mama en el sistema nervioso central y el estadio de la enfermedad, hallazgos histopatológicos y receptores hormonales.

3. Materiales y Métodos

Se revisaron 195 resonancias magnéticas cráneo (cerebrales, base de cráneo y órbita) tomadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde el 1 de Julio de 2007 hasta 31 de diciembre de 2009 de pacientes con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama y que presentaban sintomatología neurológica según el criterio del medico oncólogo tratante.

Las imágenes de resonancia magnética fueron tomadas en un resonador Phillips de 0,5 Teslas, las secuencias utilizadas fueron axial en T1, T2 y FLAIR, sagital T1, coronal T2, axiales en difusión y mapa de coeficiente de difusión aparente, y axiales T1 con saturación grasa posterior a la administración de gadolinio (0,1 ml/kg de peso) . Las imágenes se revisaron en una estación de trabajo por un neurorradiólogo con más de diez años de experiencia y un residente de IV año de radiología.

En la resonancia magnética de cráneo se evaluó los componentes del sistema nervioso central (cerebro y membranas meníngeas), así como las estructuras ósea que lo cubren (base de cráneo y calota) y las órbitas como área anatómica en estrecha relación con el SNC.

Se realizó una base de datos en donde se registró variables demográficas, histológicas, inmunohistoquímica y estadio de la enfermedad, ver tabla 1.

Tabla 1. Variables.

Variables demográficas	Variables histológicas	Variables inmunohistoquímica	Estadio de la enfermedad¹
Edad	Tipo histológico	Presencia de receptores de estrógenos	Estadio I
Sexo	Grado histológico	Presencia de receptores de progesterona	Estadio IIa Estadio IIb
	Invasión linfoscavular	Presencia de receptores Her2	Estadio IIIa Estadio IIIb Estadio IIIc
	Lateralidad del carcinoma de mama		Estadio IV

1. Basado en el American Join Committee of Cancer (AJCC).

Criterios de inclusión

Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama a quienes se les realiza resonancias magnéticas cráneo (cerebrales, base de cráneo y órbita) por presencia de síntomas neurológicos a criterio del oncólogo tratante desde Julio de 2007 hasta 31 de diciembre de 2009.

Criterios de exclusión

Pacientes con coexistencia de otras neoplasias primarias diseminadas o no controladas y pacientes con neoplasias primarias del sistema nervioso central confirmadas por estudio patológico.

Los hallazgos en resonancia magnética se catalogaron de la siguiente manera:

Número:

Lesión única

Dos a tres

Mayor a tres

Localización:

Intraparenquimatosas: Supratentorial, infratentorial o supra e infratentorial.

Menígea: Leptomeninges, paquimenínges nodular, paquimenínges multifocal, paquimenínges difusa o lepto y paquimenínges.

Base de cráneo: Blásticas o no blásticas

Calota: Blásticas o no blásticas.

Mixto: Más de una localización descrita.

Localizaciones especiales: Tálamo, tallo, hipófisis e infundíbulo, hipotálamo o cuerpo calloso.

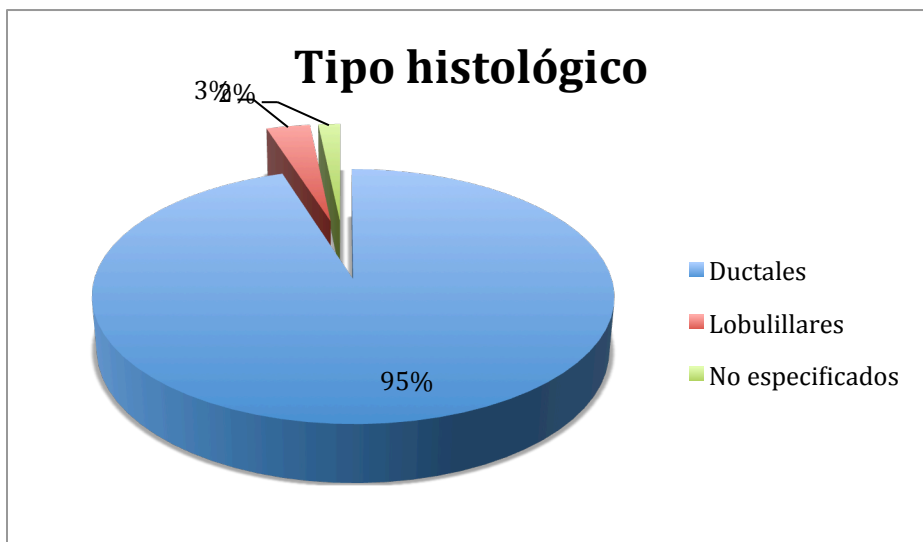
desarrollo y baja en los países menos desarrollados, pero la mortalidad por cáncer es más alta en los países menos desarrollados. La incidencia en áreas más desarrolladas es de 66,4 x 100.000 habitantes con una mortalidad de 15.3% y la incidencia en áreas menos desarrolladas es de 27,3 x 100.000 habitantes con una mortalidad del 10.8%.

4. Resultados

Se revisaron 195 resonancias magnéticas cráneo (cerebrales, base de cráneo y órbita) tomadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde el 1 de Julio de 2007 hasta 31 de diciembre de 2009 de pacientes con diagnóstico confirmado por patología de cáncer de mama y que presentaban sintomatología neurológica según el criterio del médico oncólogo tratante.

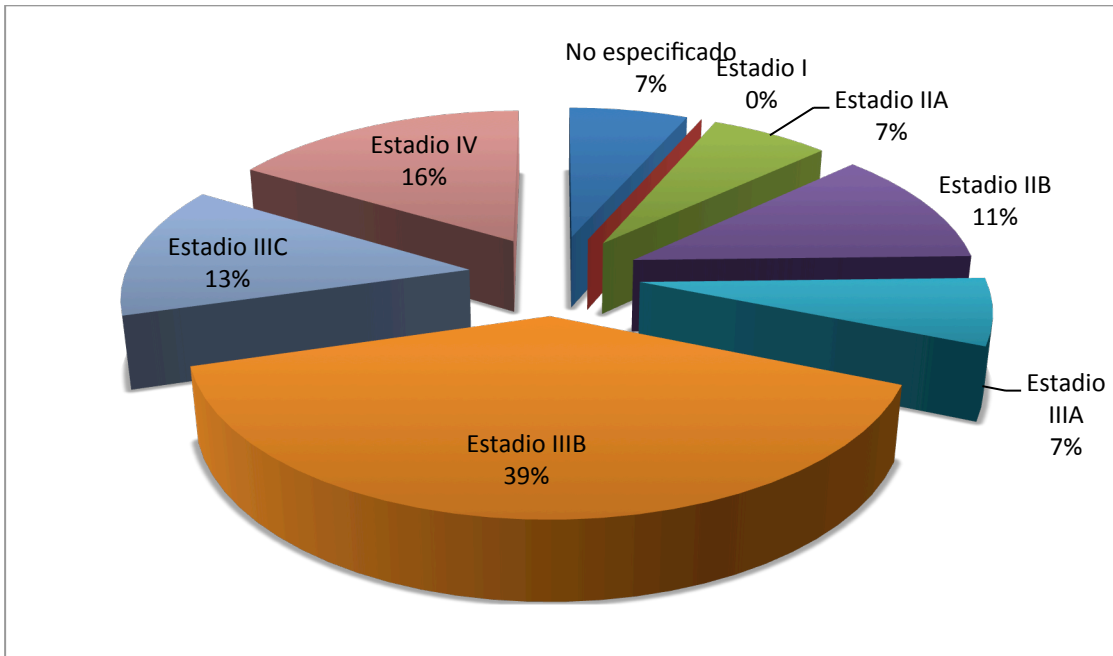
Se revisaron 195 resonancias magnéticas de cráneo (138 casos), 77 de ellas sin evidencia de metástasis u otro diagnóstico diferente a enfermedad metastásica (1 meningioma, 1 meningiomatosis, 1 glioblastoma multiforme, 2 adenomas hipofisarios y 1 linfoma primario de sistema nervioso central), quedando 118 resonancias magnéticas con evidencia de metástasis a sistema nervioso central para un total de 61 casos (44,2%), todas del género femenino.

La mayoría de los tumores primarios fueron ductales (95,08%), en la mama izquierda el 45,9% y en la derecha el 42,96%, solo una paciente se presentó con un primario bilateral (1,64%). Grafica 1.

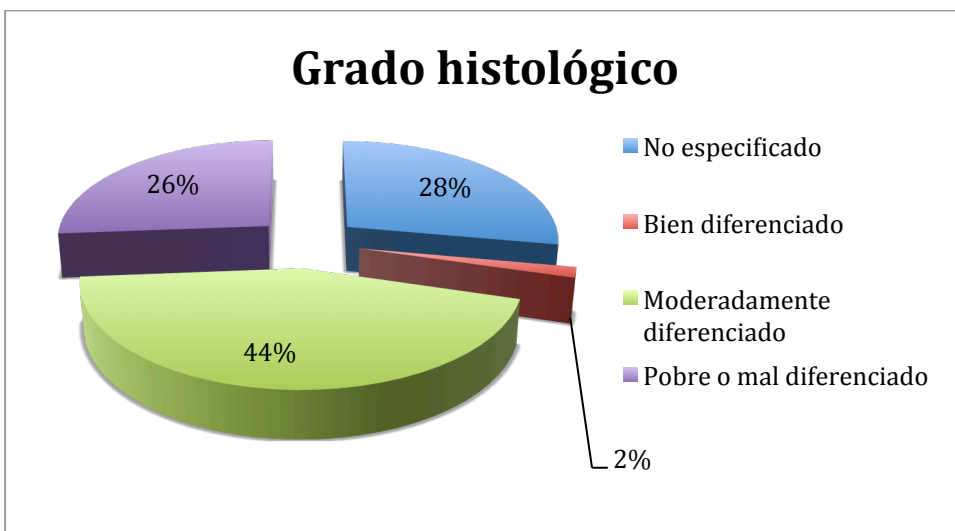


Grafica 1. Tipo histológico

La mayoría de las pacientes que desarrollaron metástasis a SNC se encontraban en estadio III (59%), estadio más frecuentemente diagnosticado en nuestro país. El grado histológico moderada y pobremente diferenciado fueron los más frecuentes (44,26 y 26,23% respectivamente), solo una paciente presentaba un grado bien diferenciado (1,64%) y en 17 casos la estadificación no estaba especificada en la historia clínica (27,8%). Gráfica 2 y 3.



Gráfica 2. Estadificación tumoral.



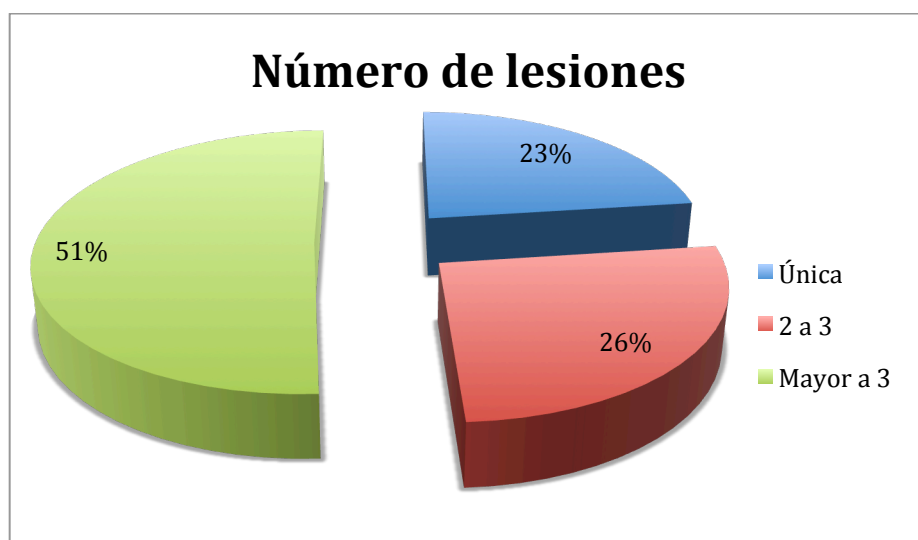
Gráfica 3. Grado histológico.

La invasión linfovascular no estuvo especificada en 36 casos (59,02%), ausente en 2 casos (3,28%) y presente en 23 casos (37,7%).

Los receptores estrogénicos en el tumor primario fueron positivos en 30 casos (49,18%), los de progesterona en 29 casos (47,54%) y Her2 en 20 casos (32,79%). Veintitrés casos fueron triple negativos y 11 de ellos presentaron enfermedad metastásica sin ninguna característica específica a los triple positivos.

Lesiones únicas se encontraron en 14 casos (22,95%), de 2 a 3 lesiones en 16 casos (26,23%) y las más frecuentes fueron las mayores a 3, presentes en 31 casos (50,82%).

Gráfica 4.



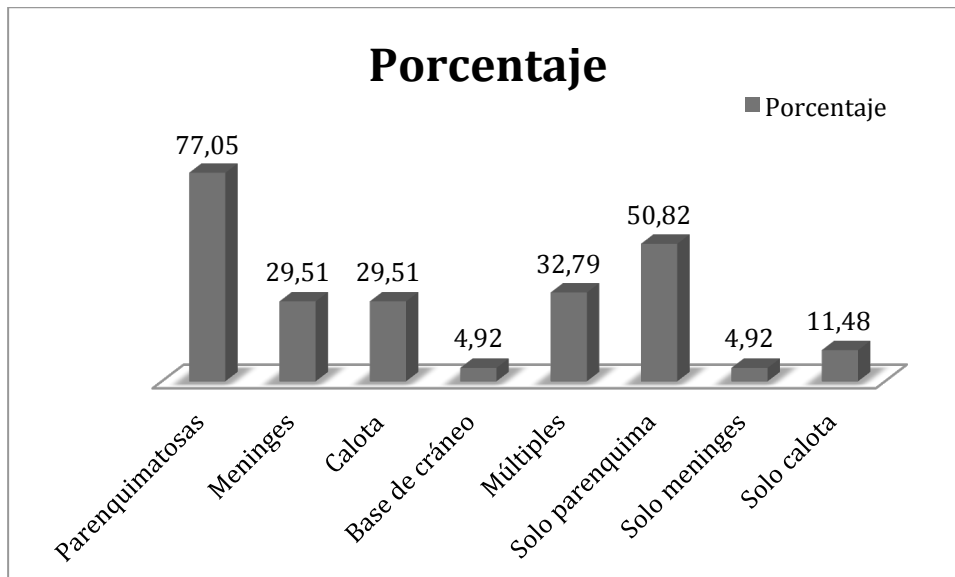
Gráfica 4. Número de lesiones

Las metástasis parenquimatosas fueron las más frecuentes, seguidas por las metástasis meníngeas y en calota con un porcentaje de 77,05%, 29,51% y 29,51% respectivamente.

Gráfica 5 y tabla 2.

Tabla 2. Ubicación de las lesiones.

Ubicación	Casos	Porcentaje
Parenquimatosas	47	77,05
Meninges	18	29,51
Calota	18	29,51
Base de cráneo	3	4,92
Múltiples	20	32,79
Solo parénquima	31	50,82
Solo meninges	3	4,92
Solo calota	7	11,48



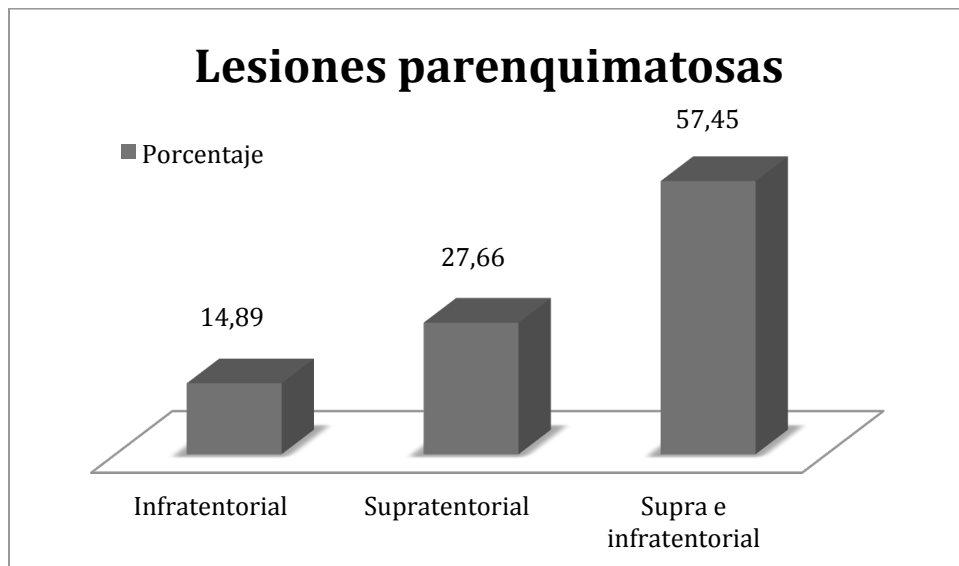
Gráfica 5. Ubicación de las metástasis.

El compromiso exclusivamente parenquimatoso se encontró en el 50,82% y exclusivamente meníngeo en el 4,92% de los casos.

En el parénquima las metástasis que comprometían el compartimiento tanto supra como infratentorial fueron las más frecuentes con el 44,26%, le siguen las exclusivamente supratentoriales con el 27,66% y las exclusivamente infratentoriales con el 14,89%.

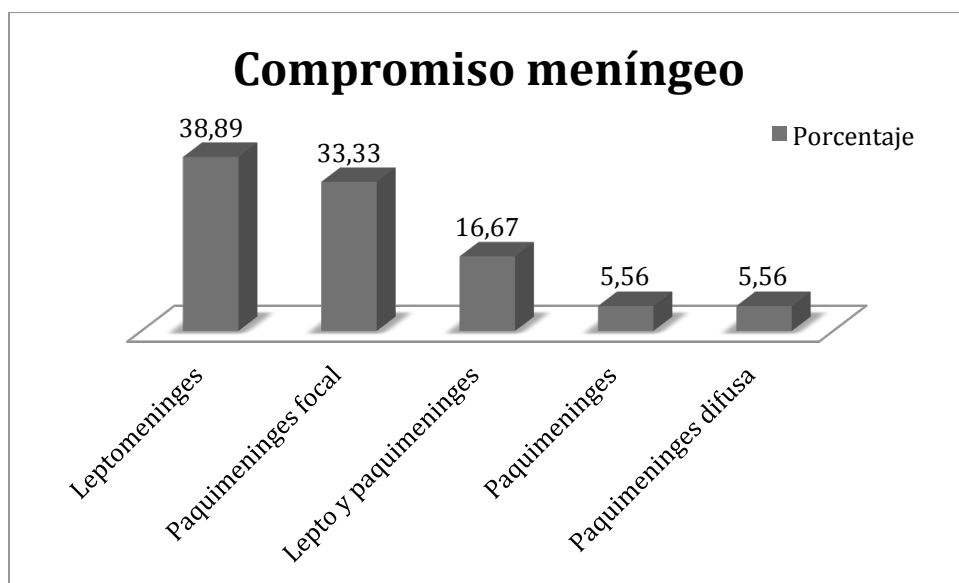
Grafica 6.

Las metástasis de apariencia quísticas (centro hiperintenso en T2 e hipointenso en T1 y con realce periférico) se encontraron en 13 de 47 casos de compromiso parenquimatoso (27,66%).



Gráfica 6. Lesiones parenquimatosas.

En el compromiso meníngeo, la presentación leptomeníngea fue la más frecuente (38,9%) seguido por el compromiso paquimeníngeo focal (33,3%). En 16 de 18 casos de compromiso meníngeo existía un compromiso en otra ubicación, ya sea parenquimatoso o en calota. Gráfica 7, tabla 3 y 4.



Gráfica 7. Compromiso meníngeo.

Tabla 3. Compromiso meníngeo.

Compromiso meníngeo	Casos	Porcentaje	Porcentaje absoluto
Leptomeninges	7	38,89	11,48
Paquimeninges focal	6	33,33	9,84
Lepto y paquimeninges	3	16,67	4,92
Paquimeninges multifocal	1	5,56	1,64
Paquimeninges difusa	1	5,56	1,64
Total	18	100,00	29,51

Tabla 4. Lesiones múltiples.

Múltiples	Casos	Porcentaje	Porcentaje absoluto
Parenquimatosas y menígeas	9	45	14,75
Parenquimatosas y calota	3	15	4,92
Parenquimatosas y base de cráneo	0	0	0,00
Menígeas y calota	2	10	3,28
Menígeas y base de cráneo	0	0	0,00
Calota y base de cráneo	1	5	1,64
Parenquimatosas, menígeas y calota	3	15	4,92
Parenquimatosas, menígeas, calota y base de cráneo	1	5	1,64
Menígeas, calota y base de cráneo	1	5	1,64
Total	20	100	32,79

De las metástasis leptomeningeas el 50% de los casos tenían el receptor Her2 negativo y en el otro 50% no estuvo especificado.

En la calota y base de cráneo las metástasis blásticas fueron más frecuentes con un 61,1% y 66,67% respectivamente.

En las metástasis a sitios especiales, el tallo cerebral y tálamo fueron las más frecuentes con el 13,11 y 6,56 % respectivamente, tabla 2.

Tabla 5. Ubicaciones especiales

Ubicaciones especiales	Casos	Porcentaje
Tallo y puente cerebral	8	13,11
Tálamo	4	6,56
Ganglios basales	3	4,92
Cuerpo calloso	2	3,28
Orbita	2	3,28

En órbita se encontró un caso en donde una lesión sólida se encontraba en el músculo recto inferior izquierdo y otro caso en donde la lesión se encontraba en la pared lateral de la órbita izquierdo.

5. Discusión

La presentación más frecuente de las metástasis de cáncer de mama descrita es intraparenquimatosa al igual que lo encontrado en nuestra serie.⁸ En la literatura el compromiso leptomeníngeo es del 5%, paquimeníngeo, base de cráneo y calota en menos del 1%.^{9, 10, 11} en esta serie el compromiso leptomeníngeo fue del 38,89% y el de la calota 29,51%, mayor a la descrita.

El compromiso parenquimatoso infratentorial encontrado es mayor ya sea como único compromiso o conjunto a lesiones supratentorial (72,3% de las lesiones intraparenquimatosas) que lo descrito típicamente en la literatura (25%). Adicionalmente de la metástasis a sitios especiales, las ubicadas en tallo cerebral fueron frecuentes, en donde las opciones de tratamiento son limitadas.

Aunque no hay hallazgos imaginológicos en RM que sean patognomónicos de metástasis cerebrales, la localización córtico-subcortical, forma esférica, realce en anillo, hiperintensidad en T2, prominente edema peritumoral y lesiones múltiples pueden sugerir el diagnóstico.^{12, 13} En nuestra serie encontramos metástasis de apariencia quísticas en gran porcentaje (27,66%).

La diseminación hematógena y la extensión directa de metástasis óseas y parenquimatosas son las vías por medio de las cuales las células tumorales alcanzan las meninges y explicaría porque 16 de los 18 casos de diseminación meníngea esta acompañado a otro compromiso metastásico.^{14, 15, 16, 17}

En la mitad de los casos de metástasis leptomeníngeas el tumor primario tenía receptor Her2 negativo, en la otra mitad no estaba especificado en la historia clínica y ninguna tuvo receptores Her2 positivos. Puede que exista una asociación entre la condición de Her2 negativo en el tumor primario y mayor riesgo de desarrollar metástasis

leptomeningeas, al contrario de otros estudios que han catalogado la sobre-expresión de Her 2 como un factor de riesgo de desarrollar metástasis a SNC.¹⁸ Esta observación deberá examinarse con futuros estudios en búsqueda de asociación que tendría impacto en el seguimiento y manejo de las pacientes con cáncer de mama y Her2 negativo.

6. Conclusiones

La distribución de las metástasis de carcinomas de mama en el sistema nervioso central difiere de lo encontrado en la literatura, encontrando una mayor proporción de las metástasis meníngeas (especialmente leptomeníngeas), parenquimatosas infratentoriales, tallo cerebral, tálamo, ganglios basales y en calota.

La condición de receptor Her2 negativo puede asociarse a mayor riesgo de desarrollar metástasis leptomeníngeas, pero es necesario desarrollar futuros estudios para evaluar esta hipótesis.

7. Bibliografía

1. Jemal, A., Bray, F., & Ferlay, J. Global Cancer Statistics. World, CA Cancer J Clin. 2011;61(2), 69-90.
2. www.cancer.gov.co/documentos/Incidencia/Tabla%20II-%20Estimaciones%20Mujeres.pdf
3. www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2008/Tabla%2012.pdf
4. Lee SS, Ahn J, Kim MK, et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. Breast cancer research and treatment. 2008;111(3):523-30.
5. Niwińska A, Tacikowska M, Pieńkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: frequency and response to radiotherapy. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2007;46(7):1027-1029.
6. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. Journal of clinical oncology: 2004; 22(17):3608-17.
7. Mystakidou K, Kouloulias V, Tsilika E, et al. Is early recognition of radiologically silent brain metastasis from breast cancer beneficial? A retrospective study of 22 cases. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2004;11(3):276-81.
8. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2009;6(3):465-77.
9. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. The oncologist. 2007;12(7):766-73.
10. Della Puppa A, Dal Pos S, Zovato S, et al. Solitary intra-ventricular brain metastasis from a breast carcinoma. Journal of neuro-oncology. 2010; 97(1):123-6.
11. Kleinschmidt-DeMasters BK. Dural metastases. A retrospective surgical and autopsy series. Archives of pathology & laboratory medicine. 2001; 125(7):880-7

12. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers G, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC cancer*. 2006;6:179.
13. Mystakidou K, Boviatsis EJ, Kouyialis AT, et al. Silent radiological imaging time in patients with brain metastasis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2004;106(4):300-4.
14. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Current opinion in oncology*. 2010:14-17.
15. Aparicio A, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2002;2(3):225-35.
16. Collie Da, Brush JP, Lammie Ga, et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clinical radiology*. 1999;54(11):765-71.
17. De Wijngaert R, Mulkens T, Baeyaert M, Termote JL. Intracranial leptomeningeal metastases of breast carcinoma. *JBR-BTR : organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR)*. 2008;91(3):98-9.
18. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *The oncologist*. 2007;12(7):766-73.