



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“FRECUENCIA Y COMPORTAMIENTO DE LAS
METÁSTASIS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. SERIE
DE CASOS DE AUTOPSIAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO”.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. MÓNICA NAYELI MADRAZO MOYA**

**ASESOR:
DR. ERICK GÓMEZ APO**

**TUTOR:
DRA. LAURA GRACIELA CHAVEZ MACÍAS**

MÉXICO. DF.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
TUTOR

DR. ERICK GOMÉZ APO

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
ASESOR DE TESIS

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
DEFINICIÓN.....	4
ANTECEDENTES.....	4
EPIDEMIOLOGIA.....	4
PATOGENÉISIS.....	5
CUADRO CLÍNICO.....	7
PRONÓSTICO.....	8
DIAGNÓSTICO.....	8
TRATAMIENTO.....	10
OBJETIVOS.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXO FOTOGRAFICO.....	22

INTRODUCCIÓN.

DEFINICIÓN.

La OMS define los tumores metastásicos del sistema nervioso central (SNC) como tumores que se originan fuera del SNC y se difunden secundariamente al SNC a través de una vía hematológica (metástasis) o por invasión directa de los tejidos adyacentes.¹

ANTECEDENTES.

El estudio del cáncer metastático se remonta a la antigüedad. Se han encontrado manuscritos descriptivos de los egipcios que datan del año 1500 antes de Cristo y manuscritos griegos en que disertan acerca de la progresión natural del cáncer.²

EPIDEMIOLOGÍA.

Los tumores metastásicos en cerebro son 10 veces más comunes que las neoplasias intracraneales primarias.³ Dado que las metástasis en sistema nervioso central (MSNC) no están documentadas en ningún registro nacional del cáncer, se desconoce su incidencia exacta, pero se calcula que en los Estados Unidos se diagnostican de 98.000 a 170.000 nuevos casos anualmente.^{4,5}

Las MSNC son relativamente comunes, ocurren en el 9 al 15% en estudios de autopsias de pacientes que murieron de cáncer.⁶ Las MSNC afectan cerca del 40% de los pacientes con cáncer metastático.³ Entre un 20 y un 40% de los pacientes con cáncer, presentarán en algún momento metástasis cerebrales. Su incidencia parece estar aumentando, lo cual puede ser debido a diversos factores, entre los cuales se encuentran la mejoría en los métodos de detección de las mismas, mayor supervivencia de los pacientes con cáncer así como la efectividad de algunos tratamientos sistémicos que no son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, (ejem. trastuzumab).⁷ y si bien la incidencia de metástasis cerebrales ha mostrado un aumento constante en las últimas décadas, las opciones de tratamiento siguen siendo limitadas y dependen principalmente de tratamientos como la cirugía, radiocirugía, o radioterapia total del cerebro.⁶

Los pacientes que presentan cáncer con diseminación sistémica que tienen MSNC pueden progresar a ritmos diferentes, por ejemplo, 10 a 14% de los pacientes va a albergar MC detectables en el diagnóstico inicial de cáncer de pulmón de células pequeñas. Este factor pone de relieve el corto intervalo entre la detección de malignidad pulmonar primaria y la manifestación de metástasis cerebral. En contraste, la aparición de MSNC en un cáncer de mama primario se produce a una etapa posterior del proceso de la enfermedad, lo que indica una prolongada inactividad tumoral.⁸

Los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan en el SNC son los originados en pulmón (50%), mama (15-20%), origen desconocido (10-15%), melanoma (10%) y colon (5%). Un estudio retrospectivo de más de 2,700 pacientes con tumores sólidos demostró que el 16% de los pacientes con metástasis cerebrales tenía cáncer en pulmón.^{9,10}

Ochenta por ciento de las metástasis en SNC se presentan en los hemisferios cerebrales, 15% se presentan en el cerebelo y 5% se presentan en el tronco encefálico.⁴ Los cánceres de la región nasofaríngea afectan al SNC por extensión directa a través de los nervios craneales o a través de los forámenes en la base del cráneo. Las metástasis durales constituyen hasta 9% de las metástasis totales en SNC. En la mayoría de los casos son múltiples (70%), pero también se pueden presentar como lesiones únicas.^{9,10}

En la mayoría de los casos (60-80%), aparecen en pacientes con un tumor primario ya identificado, siendo de doce meses el tiempo medio de presentación desde el diagnóstico inicial y en un 20-30% aparecen de manera sincrónica al tumor primario.¹¹

PATOGÉNESIS.

La cascada metastásica tiene varios pasos: la capacidad de las células neoplásicas para metastatizar es inmensamente ineficiente con un estimado de 0.01-0.02% de células que se desprenden del tumor primario que posee la capacidad para establecer el crecimiento metastásico en un sitio secundario.^{12, 13}

Los pasos principales en la metástasis se describen a continuación e incluyen: invasión, migración, invasión vascular, circulación, detención, extravasación y la supervivencia en el microambiente.

Invasión y migración.

La capacidad de las células tumorales para romper con el tumor primario e invadir el tejido circundante indica el primer curso de la cascada metastásica de múltiples etapas. Este paso implica cambios en moléculas de adhesión celular, así como en la matriz extracelular¹⁴ con los complejos E-cadherina-catenina sirven como mediadores de la adhesión célula con célula, una parte crítica de la citoarquitectura de células tumorales.

Una interrupción en la expresión de las cadherinas de células tumorales inicia el segundo paso de la invasión, que promueve la separación de las células metastásicas del tumor y facilita su unión al tejido que la rodea.^{14,15}

Las integrinas también juegan un papel vital en la migración de células tumorales y la invasión; mediante la activación de múltiples vías de transducción de señalización y señales transmitidas fuera de la célula.¹⁶

Los receptores de tirosina quinasa de interacciones (RTK) con integrinas han demostrado que estimula la formación de un complejo de adhesión quinasa (Fak)-Src que se relaciona con propiedades invasoras.¹⁴

Invasión vascular.

Con el fin de obtener acceso a lugares remotos en el cuerpo, las células tumorales deben introducirse en alguna vénula, capilar, o vaso linfático. Este proceso se ve facilitado por los macrófagos asociados al tumor y células del tumor primario que secretan enzimas como proteasas responsables de la degradación de la membrana basal.

Las células metastásicas migran a través de los capilares y vasos linfáticos y entran al sistema de la circulación venosa.^{17,18}

Circulación.

Las células tumorales dentro del sistema circulatorio, denominadas células tumorales circulantes (CTC), deben sobrevivir varios obstáculos letales como resistir a ser detectadas por el resto de células del sistema circulatorio y también a la propia respuesta inmune del huésped a través de las células asesinas naturales que secuestran y destruyen a las CTC.¹⁹

Dentro del sistema circulatorio las células metastásicas exitosas son capaces de resistir a la *anoikis* (apoptosis inducida por el desprendimiento) mediante la expresión de múltiples componentes de señalización y moléculas anti-apoptóticas.^{14,20}

Otra característica de los CTC que promuevan su supervivencia es la agregación con otros elementos celulares como el fibrinógeno, la fibrina y trombina.^{21,14}

Las plaquetas juegan el rol en la formación de una barrera protectora alrededor de las células tumorales en la circulación, por lo cual protegen a estas contra la respuesta inmune.²²

Detención y extravasación.

Las CTCs entran a la circulación del SNC, y sufren un cambio morfológico conocido como diapédesis, que le proporciona la capacidad de migrar a través de los huecos endoteliales.²³ El SNC no posee las mismas barreras para las células metastásicas, en concreto carece de drenaje linfático y posee una barrera hematoencefálica (BHE).²⁴ La función de la BHE es permitir la entrada selectiva de sustancias en el parénquima cerebral, y las células neoplásicas son capaces de no ser identificadas lo cual facilita su crecimiento y supervivencia.

La colonización secundaria del microambiente.

Una vez que las células metastásicas han pasado la BHE ahora deben sobrevivir en el microambiente del cerebro, un proceso que nos lleva a uno de dos resultados: la muerte o la quiescencia celular.²⁵ Cuando se presenta la muerte de la célula tumoral en el cerebro, los astrocitos reaccionan a la extravasación de plasmina secretada por las células tumorales muertas, esto es ventajoso cuando hay invasión tumoral inicial (metástasis tempranas), de hecho impide la colonización del parénquima cerebral de dos maneras:

1. Activación de citocinas pre-apoptótica (FasL), que induce la apoptosis de las células tumorales.
2. Inactivación de células tumorales que expresan L1, que es una molécula de adhesión celular, la L1CAM inhibe la adhesión de las células neoplásicas a los capilares del cerebro.²⁶

La colonización del cerebro requiere que haya un entorno hospitalario, así como que las células tumorales se adapten al entorno neuronal, esto ha sido uno de los principales obstáculos para la formación de metástasis cerebrales.²⁷

Los efectos del microambiente cerebral han sido demostrados en el caso del melanoma, en donde se han inyectado en la arteria carótida interna células de melanoma amelanico y estas han formado metástasis en SNC de melanoma melánico, estas células fueron trasplantadas al tejido subcutáneo y regresaron a ser amelanicas fuera del SNC.²⁸

Sin embargo, los tipos de comportamiento invasor de células tumorales se han descrito principalmente en modelos que no incluyen a tejidos del SNC (por ejemplo, la piel), y no se sabe si estos mecanismos son similares en el cerebro, debido a que su microambiente es diferente al de otros órganos sólidos. El cerebro está conformado por células altamente especializadas (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglia), y su matriz extracelular (MEC) tiene una composición distinta y carece de componentes que por lo general se encuentra en órganos sólidos, tales como la fibronectina y el colágeno, pero es rico en proteoglicanos, tenascina, laminina, heparina, dermatán-condritin sulfatos y ácido hialurónico.²⁹

CUADRO CLINICO.

El cuadro clínico de las metástasis cerebrales puede ser de instauración progresiva, aunque se puede presentar un cuadro súbito por complicaciones tumorales como sangrado o también pueden debutar con crisis epilépticas.

Los síntomas más frecuentes son:

- a) Cefalalgia. Se presenta hasta en el 50% de los casos y es la manifestación de un aumento de la presión intracraneana, por lo que empeora con las maniobras de Valsalva o la tos.
- b) Déficit neurológico. Puede suscitarse hasta en el 40% de los casos.

- c) Alteraciones del estado mental, como cambios en la personalidad o de humor, pérdidas de memoria o de la capacidad de comprensión. Se identifican hasta en el 30% de los casos.
- d) Crisis convulsivas. Pueden aparecer en un 15% de los pacientes.³⁰

PRONÓSTICO.

La RTOG (grupo oncológico de radioterapia) ha establecido tres grupos pronósticos teniendo en cuenta el estado general, la edad, grado de control del tumor primario y la existencia o no de metástasis extracerebrales.

La sobrevida es considerada de la siguiente manera:

Grupo 1 con mediana de sobrevida de 7.1 meses, grupo 2 de 4.2 meses y grupo 3 de 2.3 meses.^{31,32}

Factores pronósticos en los pacientes con metástasis cerebrales en RTOG		
Grupos pronósticos	Definición	Mediana de supervivencia en meses
Grado 1	Índice Karnofsky <70, <65 años, tumor primario controlado, no metástasis extracerebrales	7.1 meses
	Metástasis única	13.5 meses
	Metástasis múltiples	6 meses
Grado 2	Todos los pacientes que no pertenezcan al grupo 1 ó 3	4.2 meses
	Metástasis única	8.1 meses
	Metástasis múltiples	4.1 meses
Grado 3	Índice Karnofsky <70	2.3 meses
	Metástasis única	3.3 meses
	Metástasis múltiples	1.6 meses

DIAGNÓSTICO.

El método de elección es la resonancia magnética con aplicación de medio de contraste, sin que se descarten otros métodos para diagnosticar la enfermedad intracraneana.³³

El PET de cuerpo entero es útil cuando el paciente debuta con metástasis intracraneana y ayuda a encontrar el tumor primario, además tiene una gran repercusión para establecer el pronóstico y tratamiento más adecuado. La cirugía con extirpación parcial o completa del tejido tumoral o toma de biopsia para determinar la naturaleza del tumor primario.³⁴

Los tumores del SNC son tan diversos como en los tumores primarios de los que se originan. La mayoría de las metástasis son intraparenquimatosas, macroscópicamente relativamente

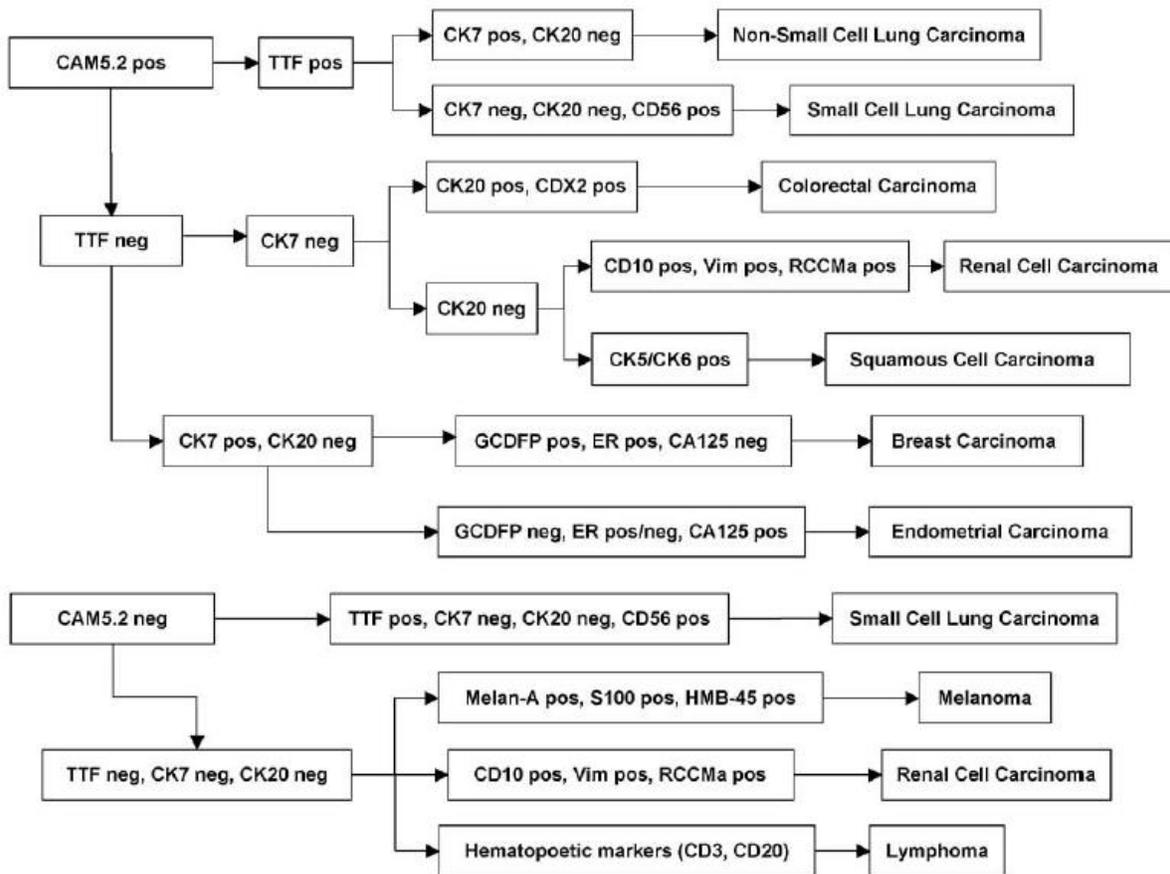
delimitada. Estos tumores a menudo se extienden por el crecimiento de los grupos de células tumorales en el espacio de Virchow-Robin, lo que causa la destrucción del tejido neural y una variedad de cambios reactivos incluyendo gliosis, inflamación y proliferación microvascular.¹

El tumor puede tener extensa necrosis y puede no tener tejido tumoral residual reconocible, a veces solo se identifica tejido viable en la periferia de la lesión y alrededor de los vasos. Las metástasis de algunos carcinomas, en particular carcinomas de células pequeñas del pulmón, pueden mostrar infiltración relativamente difusa (pseudogliomatoso).¹

En las metástasis leptomenígeas las células tumorales se dispersan en el espacio subaracnoidea por los espacios de Virchow-Robin y pueden invadir el SNC adyacentes y nervios.

Las características inmunohistoquímicas en tumores secundarios del SNC son generalmente similares a los de los tumores del cual se originan.

Los análisis de inmunohistoquímica pueden ser útiles para distinguir tumores primarios de secundarios del SNC y, en caso de un tumor primario desconocido, para la evaluación de la exacta la naturaleza y el origen de la metástasis.¹



TRATAMIENTO.

Tratamiento sintomático

- Medidas para disminución de la presión intracraneana.

La primera medida consiste en instaurar corticoterapia, siendo la dexametasona el fármaco de elección. La dosis recomendada oscila entre los 4 y los 16 mg día, debiendo ser ajustada a las características de cada paciente. Hay que tener en cuenta que su uso de forma prolongada puede asociarse a complicaciones que alteren la calidad de vida del paciente.³⁵

- Control de crisis convulsivas.

El tratamiento es el mismo que en los pacientes no oncológicos, pero hay que tener en cuenta que algunos fármacos como la fenitoína pueden producir reacciones de hipersensibilidad y algunos estudios sugieren que su uso durante la administración de radioterapia puede favorecer la aparición de eritema multiforme y síndrome de Steven-Johnson.³⁶ Además, algunos de estos fármacos actúan como inductores enzimáticos alterando la metabolización de algunos antineoplásicos. El uso de anticomiciales únicamente está aceptado en el caso de haber presentado crisis, ya sean parciales o generalizadas. Su uso de forma profiláctica está contraindicado.³⁴

TRATAMIENTO ESPECÍFICO.

Cirugía.

Son candidatos a esta opción aquéllos pacientes que pertenecen a la clase 1 de la RTOG o clase 2 con enfermedad sistémica controlada. También hay que tener en cuenta si se trata de una metástasis única o no, la localización de la lesión y el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de la metástasis.

Hay tres estudios que comparan el uso de radioterapia frente a cirugía más radioterapia, en general, y con una adecuada selección de pacientes, los resultados son favorables al uso de la modalidad combinada.³⁴

Radioterapia.

Constituye un pilar fundamental, contribuyendo al control sintomático del paciente. El esquema más utilizado consiste en radioterapia holocraneana 30 GY repartidos en 10 fracciones, sin que se haya podido demostrar mejoría en los resultados con incrementos de dosis u otros fraccionamientos. Un aspecto diferente es la utilidad de la radioterapia en aquellos pacientes intervenidos por metástasis cerebral única. Un estudio realizado por Patchell en 1998 se observó que en los pacientes irradiados tras la cirugía disminuían las recaídas desde un 80 a

un 18% y la mortalidad por complicación neurológica de un 44 a un 14%. Aunque ello no se asociaba a una mejoría en la supervivencia. Generalmente bien tolerada a corto plazo, la radioterapia holocraneana no está exenta de toxicidades tardías, y así, los pacientes que sobreviven más de 12-18 meses pueden presentar cuadros de atrofia cortical, leucoencefalopatía y radionecrosis. Todo esto puede conllevar un deterioro cognitivo del paciente e incluso la muerte.³⁴

Radiocirugía.

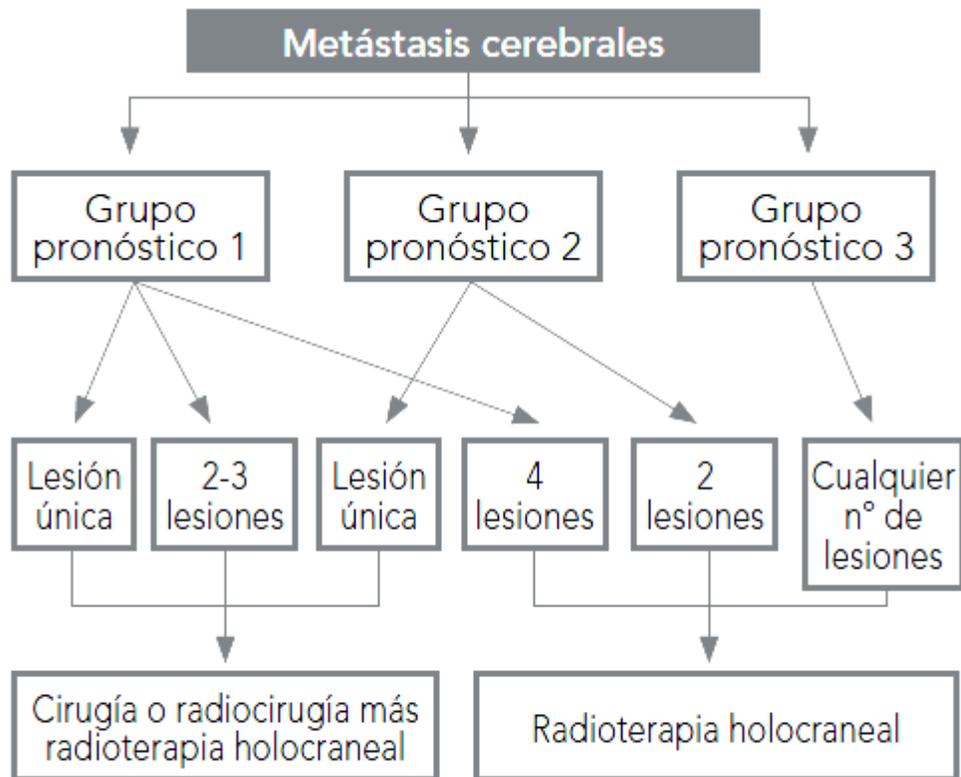
Consiste en la aplicación de una dosis elevada de radiación sobre un volumen pequeño. No todas las lesiones pueden ser tratadas por este procedimiento; idealmente deben ser lesiones menores a 3 cm y bien delimitadas. A diferencia de la radioterapia holocraneana tradicional, esta modalidad de tratamiento puede ser útil en tumores clásicamente considerados radorresistentes como el melanoma. Es necesario que se seleccionen adecuadamente a los pacientes y todo ello con la ventaja adicional de una mínima hospitalización y escaso tiempo de recuperación.

Quimioterapia.

Existen algunos tumores que son muy quimiosensibles y el tratamiento inicial para las MC es la quimioterapia, entre éstos se encuentran los tumores germinales y los linfomas. Otro abordaje distinto sería el uso de quimioterapia como radiosensibilizante, y así se ha estudiado el papel de diferentes fármacos como la temozolamida y topotecán, con resultados controvertidos.³⁴

Radiación craneana profiláctica.

Los buenos resultados obtenidos con quimioterapia y radioterapia torácica en el carcinoma de células pequeñas de pulmón han dado lugar a un aumento del riesgo de aparición de metástasis cerebrales como primer sitio de recaída en estos pacientes, y a su vez esto llevó a plantearse la posibilidad de radiación craneana profiláctica en los mismos. En un metaanálisis de siete estudios aleatorizados comparando radiación profiláctica frente a observación en pacientes que habían conseguido respuesta completa, se constató una mejoría en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y en la aparición de metástasis cerebrales en el grupo irradiado de forma profiláctica. En el carcinoma no microcítico de pulmón, este procedimiento no ha demostrado mejoría en la supervivencia; sin embargo, sí se observa una disminución de la posibilidad de recurrencia cerebral.³⁴



OBJETIVOS.

Objetivos generales.

- Conocer la incidencia de metástasis a SNC de tumores primarios conocidos en estudios de autopsia.
- Describir la topografía, número y tamaño de las metástasis a SNC de tumores primarios conocidos.

Objetivos específicos.

- Establecer la relación entre la tipo histológico de tumor primario con el tamaño y número de metástasis.
- Saber el tiempo transcurrido entre el diagnóstico clínico del tumor primario y la defunción en pacientes con y sin tratamiento médico (quimioterapia, radioterapia, cirugía reductiva).

- Determinar el porcentaje de los casos con diagnóstico clínico de cáncer y de metástasis a SNC en el hospital general de México en estudios post-mortem.

JUSTIFICACIÓN.

Los tumores metastásicos al cerebro son 10 veces más comunes que las neoplasias intracraneales primarias.

No hay informes en México acerca de la frecuencia y del comportamiento de las metástasis SNC en estudios post-mortem, debido a que en pocos centros hospitalarios se les realiza el estudio de autopsia en el país.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, en el que se revisaron 6134 protocolos de autopsia del archivo del Departamento de Patología Post-mortem del Hospital General de México, en el periodo del año 2004 al año 2012.

Se encontraron un total de 53 casos de metástasis de tumores en SNC en pacientes hospitalizados en el Hospital General de México que aceptaron sus familiares es estudio de autopsia.

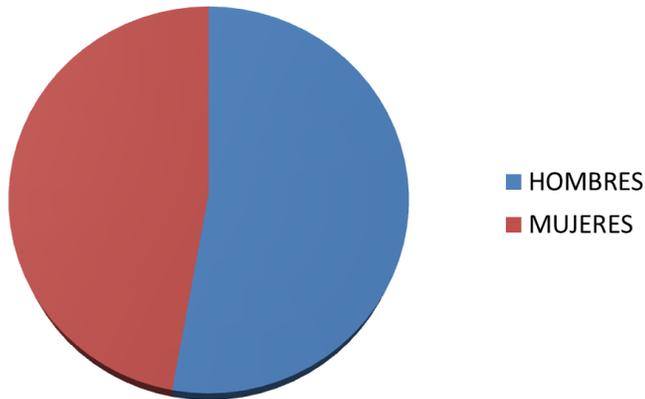
De cada uno de los casos, se realizaron cortes histológicos teñidos con hematoxilina/eosina de los bloques de tejido incluidos en parafina, fueron revisados en microscopía de luz para confirmar el diagnóstico.

Se realizó una base de datos de donde se obtuvieron del protocolo de autopsia, el cual está realizado en base a los datos del expediente clínico, se recabaron datos como edad, sexo, tipo histológico, localización del tumor primario, número de metástasis a SNC, tamaño y su localización anatómica.

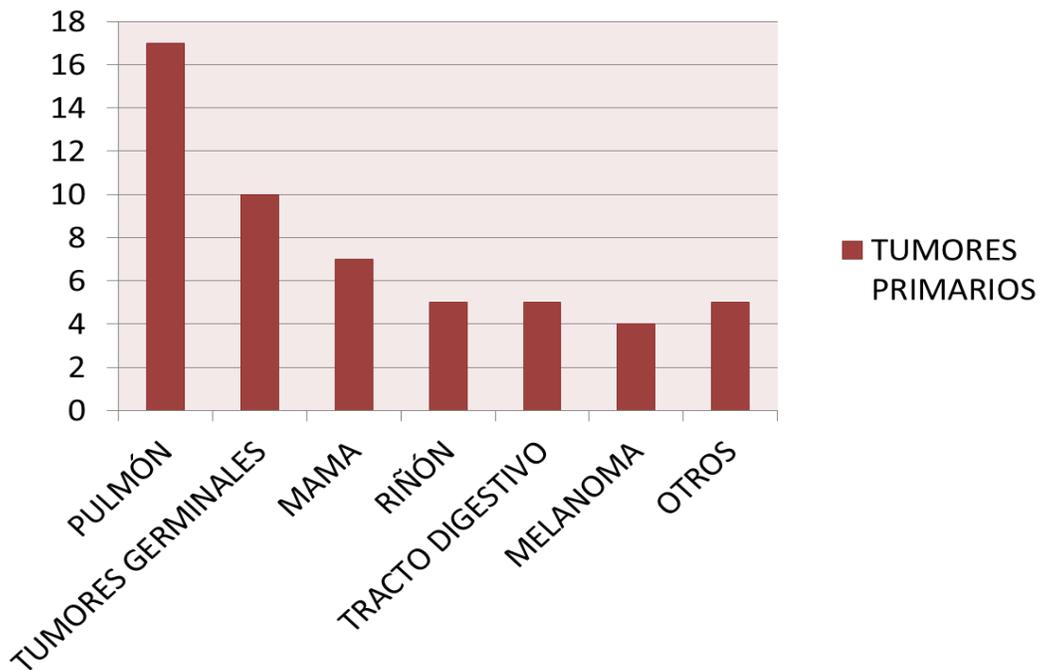
De los datos clínicos se recabó si estos pacientes tuvieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía reductiva del tumor primario, así como también si se había realizado el diagnóstico clínico de metástasis a SNC y el tiempo que transcurrió entre el diagnóstico clínico del tumor primario y la muerte.

RESULTADOS.

En el período comprendido de enero del 2004 a diciembre del 2012 se realizaron 6134 autopsias en el Hospital General de México en donde se encontraron 53 casos con metástasis a SNC, de los cuales fueron 28 hombres y 25 mujeres, la edad fluctuó entre 17 a 80 años, la media fue de 48.24 años. Grafico 1.

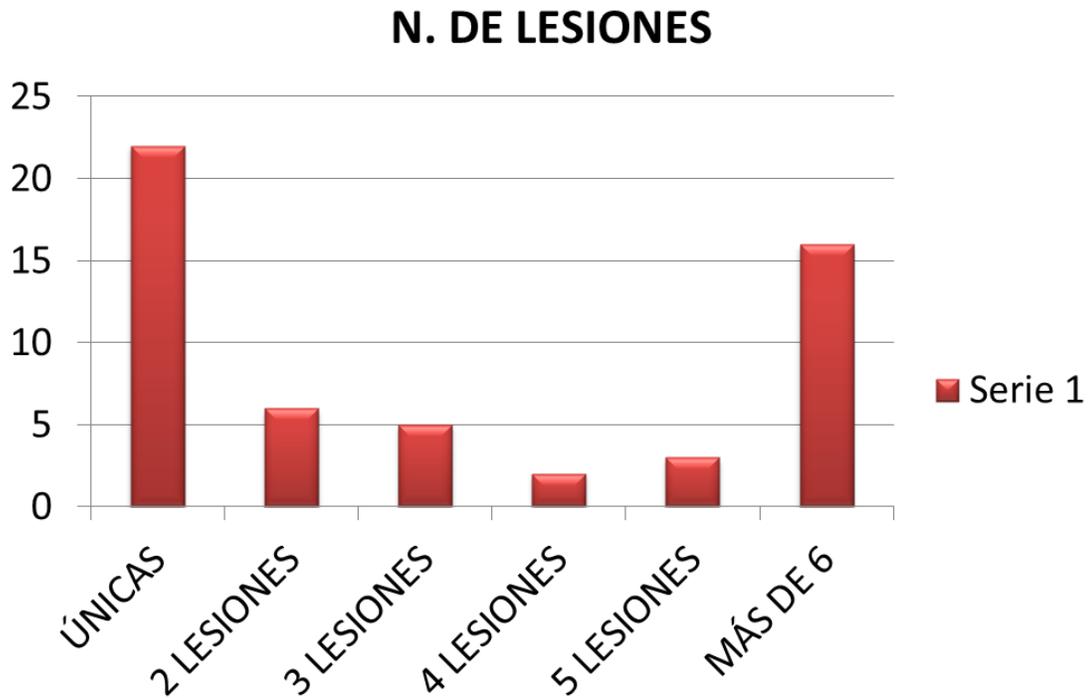


El tumor primario más común fue el de pulmón (17 casos) seguido de tumores germinales testiculares (10 casos), carcinoma de glándula mamaria (7 casos), carcinoma renal de células claras (5 casos), adenocarcinomas en tracto digestivo (5 casos), melanoma en piel y nasal (3 casos en piel y uno nasal), y 5 casos con diagnósticos diversos. Grafico 2.



De los adenocarcinomas en tracto digestivo un caso fue localizado en esófago, otro en estómago, otro en ciego y uno en recto.

En 22 casos se identificó solo lesiones únicas, dos lesiones en seis casos, tres lesiones en cinco casos, cuatro lesiones en dos casos, cinco lesiones en tres casos y más de 6 lesiones (múltiples) en 15 casos. Grafico 3.



La localización más frecuente fue supratentorial en 50 casos y se localizaron en el lóbulo frontal (23 casos), lóbulo parietal (23 casos), lóbulo temporal (9 casos), lóbulo occipital (4 casos), lóbulo de la ínsula (1 caso). La mayoría de estas lesiones son múltiples afectando varios lóbulos a la vez.

La localización infratentorial se observó en 20 casos, pero de estos el 90% estaba asociado a otras metástasis de localización supratentorial. El cerebelo es el lugar más común de esta región con 16 casos seguido del puente de Varolio con tres casos, el mesencéfalo con un caso y el bulbo con un caso.

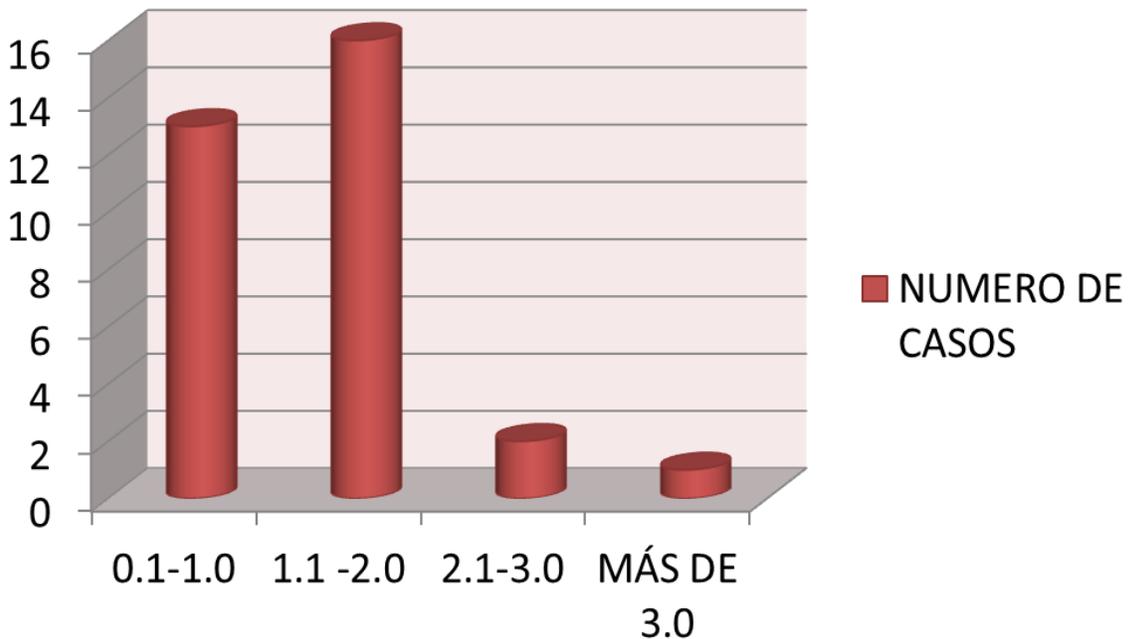
Las metástasis meníngicas se identificaron en 5 casos, dos en duramadre (tumor primario de mama y adenocarcinoma gástrico) y tres de localización leptomeníngica (tumor primario riñón, adenocarcinoma con células en anillo de sello y rhabdomiocarcinoma).

También se identificó un caso con metástasis en glándula pineal por un tumor germinal mixto y un caso en glándula pineal, hipófisis y medula espinal secundario a un adenocarcinoma bronquiolo alveolar de pulmón.

El tamaño varió entre 0.3 cm a 4.3 cm de eje mayor, se comportaron de la siguiente forma: menor de 1 cm en 13 casos; entre 1.1 a 2.0 cm 16 casos; de 2.1 a 3.0 cm dos casos; y

mayores a 3.0 cm un caso; la metástasis más grande midió 4.3 cm localizada en cerebelo secundario a carcinoma escamoso primario de pulmón. Grafico 4.

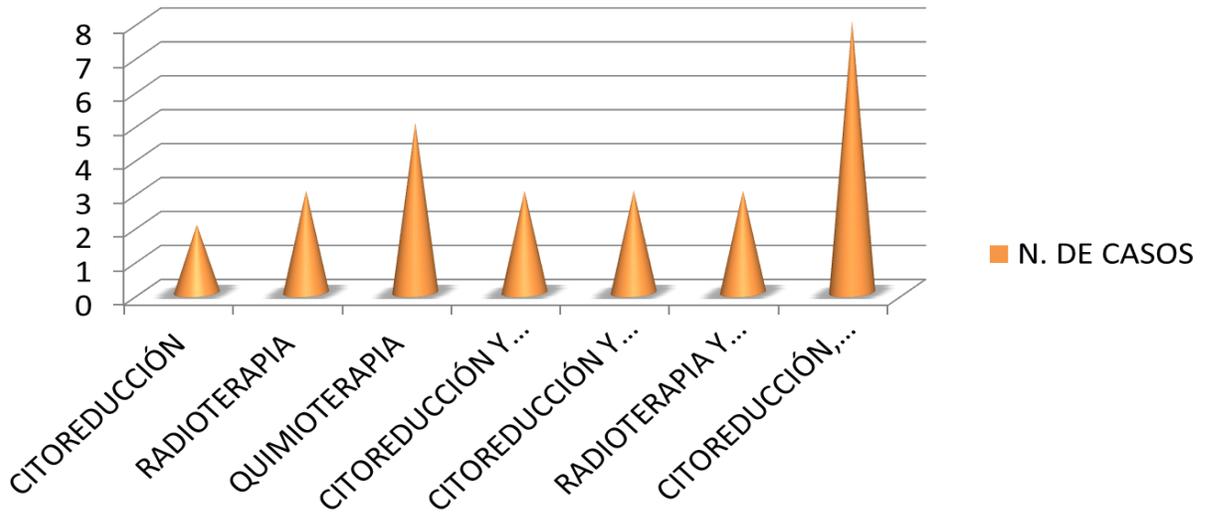
TAMAÑO DE LAS LESIONES



El diagnóstico de carcinoma metastásico a SNC premortem se realizó en el 20.7% (11 casos), en 9 casos se planteó diagnóstico diferencial con neuroinfección (3 casos), neoplasia primaria de SNC (2 casos) y encefalopatía, hemorragia, infarto y malformación arteriovenosa.

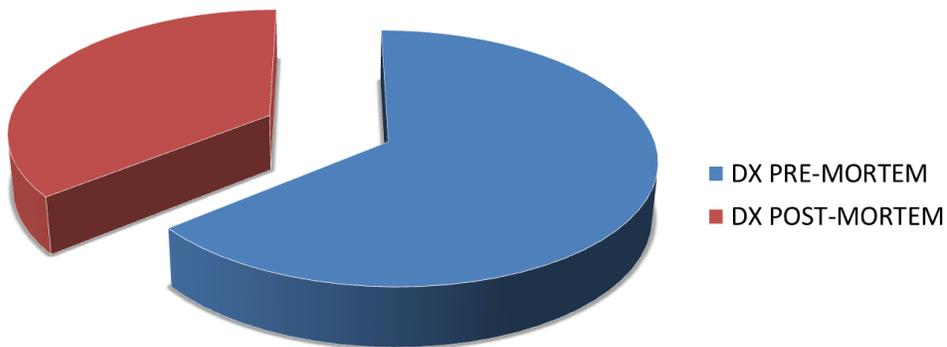
De los 53 casos, 26 casos no tuvieron ningún tratamiento específico para el tumor primario, 27 casos fueron tratados de la siguiente manera: tratamiento conjunto con citorreducción del tumor primario, radioterapia y quimioterapia ocho casos, citorreducción más quimioterapia tres casos, citorreducción más radioterapia tres casos, radioterapia más quimioterapia tres casos, citorreducción únicamente en dos casos, radioterapia tres casos y quimioterapia cinco casos. Grafico 5.

TIPOS DE TRATAMIENTOS



El diagnóstico premortem del tumor primario no fue realizado en el 35.8 % de los casos (19 casos) y fue efectuado en 34 casos. Menos de 30 días antes del fallecimiento en 5 casos, de 30 a 90 días en seis casos, de 91 a 180 días cinco casos, de 181 a 365 días en seis casos y más de 365 días, 12 casos. Grafico 6.

DIAGNÓSTICO DE TUMOR PRIMARIO



DISCUSIÓN.

La mayoría de los estudios clínicos identifica como los factores pronósticos más importantes de sobrevida: el estado funcional medido mediante la escala de Karnofski, el control del tumor primario y el grado de diseminación sistémica extracraneana.

El número y tamaño de las metástasis encefálicas han sido considerados como factores pronósticos en algunas series, sin embargo estas variables están representadas implícitamente por la presencia de diseminación sistémica extracraneana en el caso del número de lesiones, y por el índice de Karnofski en el caso del tamaño de éstas.

Según los datos de algunas series se refiere que los tumores primarios que más metastatizan en SNC son los originados en pulmón (50%), mama (15-20%), origen desconocido (10-15%), melanoma (10%) y colon (5%). En esta serie se puede observar que el tumor primario más común también correspondió a pulmón sin embargo solo en el 32.07%, seguido de tumores germinales 18.86%, carcinoma de glándula mamaria 13.20%, carcinoma renal de células claras 9.43%, adenocarcinomas en tracto digestivo 9.43% melanoma en piel y mucosa nasal 7.54%.

La presencia de enfermedad leptomeníngea está asociada a peor pronóstico y la cirugía estaría contraindicada. Según algunas series ciertos tipos de cánceres tienen especial predilección por la duramadre como el carcinoma de mama, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células renales en esta serie las metástasis meníngeas son raras correspondiendo a solo el 9.43%, se identificaron en 5 casos, en ningún caso se encontró carcinoma de pulmón como tumor primario y se identificó un caso con tumor primario de mama, un caso con adenocarcinoma gástrico, un tumor primario riñón, un adenocarcinoma con células en anillo de sello y uno rabadomiosarcoma).

En varios estudios se refiere que las lesiones metástasis pueden ser múltiples hasta en el 70% de los casos, en nuestro estudio las lesiones múltiples que se encontraron en el 58.5% y las únicas discretamente menos comunes en el 41.5%, lo cual contrasta con la literatura sin embargo podríamos suponer que el estudio de autopsia tiene una mayor sensibilidad en el momento de encontrar metástasis pequeñas de hasta 2 milímetros, ya que es probable que los estudios de resonancia magnética no puedan tener la misma sensibilidad para lesiones tan pequeñas.

Según Gaspar L. en la mayoría de los casos (60 al 80%) de las metástasis en SNC aparecen en pacientes con un tumor primario ya identificado, siendo de doce meses el tiempo medio de presentación desde el diagnóstico final; en nuestro estudio se observa que en el 64% de los casos, las metástasis en SNC se presentaron con un diagnóstico del tumor primario, sin embargo el diagnóstico de carcinoma metastásico en SNC pre-mortem solo se realizó en el 20.7% un estudio realizado por Schouten en el 2002 en el hospital universitario de Maastrichten con 232 pacientes con metástasis en SNC, relata que 84 pacientes fueron diagnosticados con metástasis cerebrales en 1 mes después de su diagnóstico primario, 82 pacientes fueron diagnosticados con metástasis cerebrales dentro de 1 año de su diagnóstico primario, y 66 pacientes fueron diagnosticados con metástasis cerebrales más de 1 año después de su diagnóstico primario, esta diferencia podría deberse a que la población de nuestro hospital

llega a consulta en estadios ya muy avanzados de la enfermedad, y con poco tiempo para realizar estudios de extensión antes de fallecer ya que en el 64% de los casos se tiene diagnóstico del tumor primario pero solo en el 20.% de los casos.

En el 35% de los casos solo se llegó a tener el diagnóstico del tumor primario hasta el estudio de autopsia, en la mayoría de estos casos que no se descubrió el tumor primario, está implícito en la historia clínica el probable origen sin embargo no se logró concretar el diagnóstico mediante estudio histopatológico.

CONCLUSIONES.

De los 53 casos el 52.8 son hombres y 47.2 mujeres, la edad fluctuó entre 17 a 80 años, y la media fue de 48.24 años.

El tumor primario más común fue el originado en pulmón en el 32.07%, seguido de tumores germinales 18.86% (fig. 1); carcinoma de glándula mamaria 13.20%, carcinoma renal de células claras 9.43%, adenocarcinomas de tracto digestivo 9.43%, melanoma en piel y nasal 7.54%.

Las lesiones únicas son menos comunes (41.5%) que las múltiples que se encontraron en el 58.5 % de los casos refiriéndose a múltiples más de una lesión.

La localización más frecuente fue supratentorial en el 94% de los casos y la mayoría de estas lesiones son múltiples afectando varios lóbulos.

La localización infratentorial se observó en el 37.7 % de los casos, pero en el 90% estaba asociado a otras metástasis de localización supratentorial.

El cerebelo fue el lugar más común infratentorial con 30.1% de los casos.

Las metástasis menígeas corresponden al 9.43%.

Las metástasis a glándula pineal e hipófisis se encontraron en dos casos que corresponde al 3.7%.

El tamaño de las metástasis varió entre 0.3 cm a 4.3 cm de eje mayor, y fueron más frecuentes las que midieron entre 1.1 a 2.0 cm en el 30.1%

El diagnóstico de carcinoma metastásico a SNC pre-mortem se realizó en el 20.7%.

El 50.9% de los casos tuvieron algún tipo de tratamiento con citorreducción del tumor primario, radioterapia y quimioterapia.

El diagnóstico pre-mortem del tumor primario no fue realizado en 19 casos y fue efectuado en 34 casos. Menos de 30 días antes del fallecimiento en 5 casos, de 30 a 90 días en seis casos, de 91 a 180 días cinco casos, de 181 a 365 días en seis casos y más de 365 días, 12 casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): WHO Classification Of Tumours Of The Central Nervous System. IARC: Lyon 2007.
2. Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer Metast Rev* 2000; 19: I–XI, 193–383.
3. Love S., Louis D.N., Ellison D.W. *Greenfield's Neuropathology*, 8th Edition. Hodder Arnold. 2008.
4. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al.: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1700-49.
5. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, et al.: Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 13 (2): 237-50, x-xi, 2003.
6. Jennifer L. Leptomenigeal metastasis from systemic cancer
7. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*.2003 Dec; 29(6):533-40. Review.
8. Justin G. Santarelli M.D., Vahé Sarkissian. Molecular events of brain metastasis. *Neurosurg Focus* 2007, 22(3):1-5
9. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978; 19: 579-92.
10. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002 May 15; 94(10):2698-705
11. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer*. 1996 Oct 15;78(8):1781-8.
12. Chiang, A.C.; Massague, J. Molecular basis of metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 2814–2823.
13. Fidler, I.J. Cancer metastasis. *Br. Med. Bull.* 1991, 47, 157–177.
14. Steeg, P.S. Tumor metastasis: Mechanistic insights and clinical challenges. *Nat. Med.* 2006, 12,895–904.
15. Beasley, K.D.; Toms, S.A. The molecular pathobiology of metastasis to the brain: A review. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011, 22, 7–14.
16. Yoshimasu, T.; Sakurai, T.; Oura, S.; Hirai, I.; Tanino, H.; Kokawa, Y.; Naito, Y.; Okamura, Y.; Ota, I.; Tani, N.; et al. Increased expression of integrin $\alpha 3\beta 1$ in highly brain metastatic subclone of a human non-small cell lung cancer cell line. *Cancer Sci.* 2004, 95, 142–148.
17. Gavrilovic, I.T.; Posner, J.B. Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *J. Neuro Oncol.*2005, 75, 5–14.
18. Quail, D.F.; Joyce, J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 2013, 19, 1423–1437.
19. Nieswandt, B.; Hafner, M.; Echtenacher, B.; Mannel, D.N. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999, 59, 1295–1300.
20. Grossmann, J. Molecular mechanisms of detachment-induced apoptosis—Anoikis. *Apoptosis*2002, 7, 247–260.

21. Langley, R.R.; Fidler, I.J. The biology of brain metastasis. *Clin. Chem.* 2013, 59, 180–189.
22. Gay, L.J.; Felding-Habermann, B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11, 123–134.
23. Kienast, Y.; von Baumgarten, L.; Fuhrmann, M.; Klinkert, W.E.; Goldbrunner, R.; Herms, J.; Winkler, F. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation. *Nat. Med.* 2010, 16, 116–122.
24. Ramakrishna, R.; Rostomily, R. Seed, soil, and beyond: The basic biology of brain metastasis. *Surg. Neurol. Int.* 2013, 4, S256–S264.
25. Chambers, A.F.; Groom, A.C.; MacDonald, I.C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 563–572.
26. Valiente, M.; Obenauf, A.C.; Jin, X.; Chen, Q.; Zhang, X.H.; Lee, D.J.; Chaft, J.E.; Kris, M.G.; Huse, J.T.; Brogi, E., et al. Serpins promote cancer cell survival and vascular co-option in brain metastasis. *Cell* 2014, 156, 1002–1016.
27. Vanharanta, S.; Massague, J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell* 2013, 24, 410–421.
28. Fidler, I.J.; Schackert, G.; Zhang, R.D.; Radinsky, R.; Fujimaki, T. The biology of melanoma brain metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1999, 18, 387–400.
29. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA, Goodman SL, Weller M, Schittenhelm J, Preusser M. Invasion patterns in brain metastases of solid cancer *Neuro Oncol.* 2013 Dec;15(12):1664-72.
30. Shaffrey ME, Mut M, Asher AL. Brain metastases. *Curr Probl Surg.* 2004 Aug; 41(8):665-741.
31. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1; 37(4):745-51.
32. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jul 1;47(4):1001-6.
33. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 Jul-Aug; 11(4):785-91.
34. Herrero Ibañez A, Lao R., Calderero Aragón V., Madani Pérez. Metástasis cerebrales y carcinomatosis meníngea. *Actualidad en neurooncología.* 2012; 2:6-13.
35. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology.* 1994 Apr; 44(4):675-80.
36. Roujeau JC, Kelly JP, Naldil, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14; 333(24):1600-7.
37. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Rué S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: Estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Phys* 2004; 60: 218-24.
38. Rumana CS, Hess KR, Shi WM, Sawaya R. Metastatic brain tumor with dural extension. *J Neurosurgery* 1998; 89: 552-8.

ANEXO FOTOGRAFICO

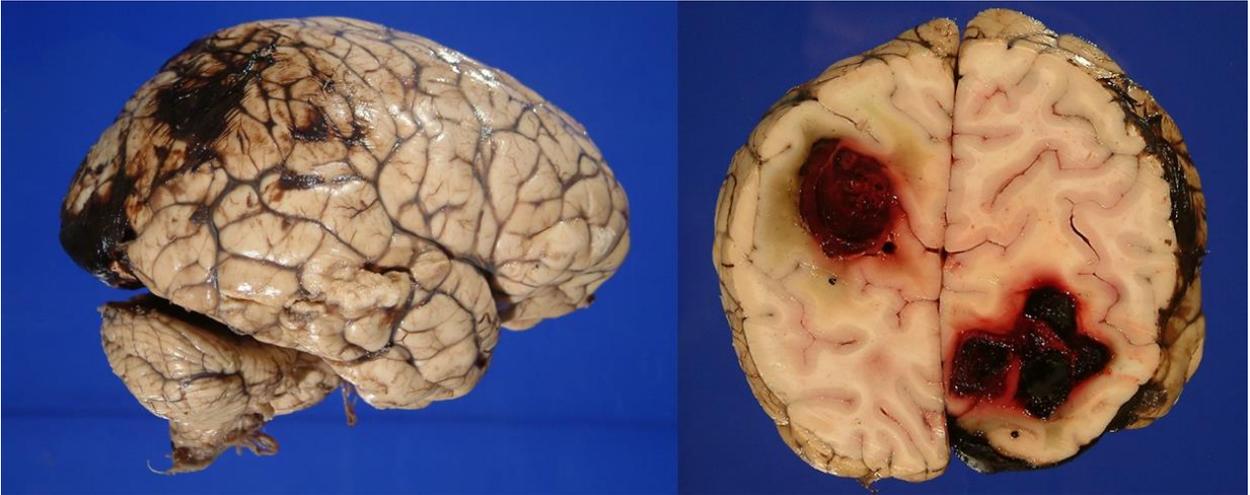


Fig. 1. Hemorragia subaracnoidea, no se identificaron células neoplásicas, y metástasis en el lóbulo parietal izquierdo y occipital derecho.

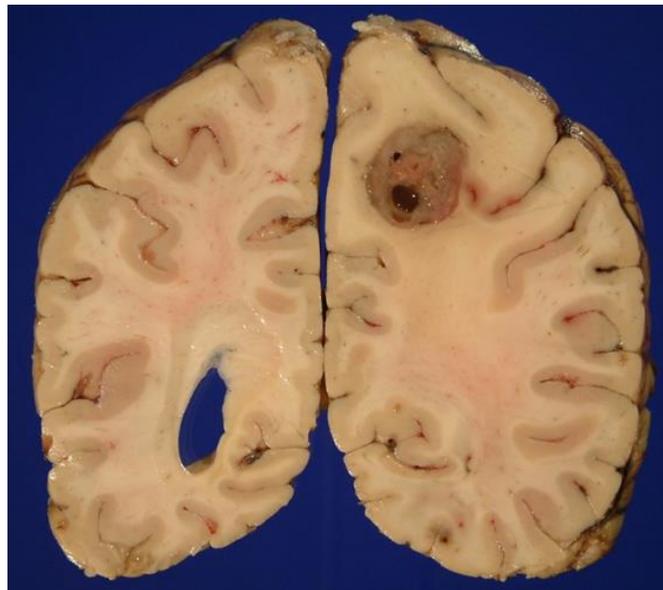


Fig. 2. Mujer de 51 años. Metástasis en lóbulo parietal derecho de carcinoma de claras primario de riñón.



Fig.3. Hombre de 26 años. Múltiples metástasis hemorrágicas de tumor germinal mixto de primario en testículo derecho en ambos lóbulos frontales, temporal derecho, parietal derecho, hemisferio cerebeloso derecho; además en pulmón y ganglios linfático periaórticos, provocando hidronefrosis obstructiva.



Fig. 4. Mujer de 40 años. Carcinomatosis leptomenígea secundaria a carcinoma de células en anillo de sello.