



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN RADIOONCOLOGÍA

**RADIOTERAPIA PALIATIVA PARA METÁSTASIS CEREBRALES
POR CÁNCER GINECOLÓGICO**

TESIS

Que para obtener el título de
Especialista en Radiooncología

P R E S E N T A

Dra. Ana Carolina Ahumada Pámanes
Médico Residente del Quinto Año de la Especialidad en
Radiooncología, Instituto Nacional de Cancerología

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Aida Mota García

CO - ASESOR

Dra. Sandra Ileana Pérez Álvarez



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN
4. OBJETIVOS
5. HIPÓTESIS
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN
8. TAMAÑO DE LA MUESTRA
9. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
11. PLAN DE TRABAJO
12. ASPECTOS ÉTICOS
13. RESULTADOS
14. DISCUSIÓN DE RESULTADOS
15. CONCLUSIONES
16. GRÁFICOS Y TABLAS

MARCO TEÓRICO

Las metástasis cerebrales son la complicación neurológica más frecuente por cáncer. Su incidencia va desde el 9% al 17% aunque puede ser más alta. El aumento de su incidencia se debe a mejoría en las técnicas de diagnóstico por imagen que ayudan a la detección temprana. Cualquier tipo de cáncer puede llegar a formar metástasis al cerebro.¹ El 67% al 80% de los casos son por cáncer de pulmón (20-56%), cáncer de mama (5-20%) y melanoma (7-16%).² El mecanismo principal por el cual ocurren las metástasis cerebrales es por diseminación hematológica por propagación de células desde el tumor primario a la microvasculatura cerebral, con el crecimiento posterior del tumor involucrando interacciones microambientales, cascadas neuroinflamatorias y neovascularización.²

El cáncer ginecológico representa aproximadamente 13% de todos los cánceres y el 10% de mortalidad por cáncer en mujeres en el mundo. En México el cáncer cervicouterino y el cáncer de endometrio ocupan el tercer y cuarto lugar en incidencia respectivamente.^{3, 7} Las metástasis por tumores ginecológicos ocurren en un 15% a 85% dependiendo del tipo de tumor, lo más frecuente es que sea por extensión directa, diseminación peritoneal o linfática. Los principales sitios de metástasis son hígado, pulmón, hueso y ganglios linfáticos. Las metástasis cerebrales en este tipo de neoplasia son infrecuentes.³

La incidencia reportada en algunos estudios de metástasis cerebrales en tumores ginecológicos va de 1.7% a 2.0%.⁴⁻⁵ En autopsias se ha visto que la incidencia aumenta de 3% a 10%. La incidencia por tipo de tumor va de 0.3-11.6% para tumores de ovario y 0.4-2.3% para cáncer cervicouterino.⁶

Existen factores moleculares los cuales se han visto asociados a metástasis cerebrales en tumores ginecológicos. Divine LM, et al. 2016 evaluaron características clinicopatológicas y se basaron en 5 marcadores específicos como: receptor de efrina tipo A2 (EphA), receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), proteína de resistencia multidroga 1 (MDR1), factor de

crecimiento endotelial A (VEGF-A). Sin embargo, en este estudio ninguno de los marcadores moleculares se asoció significativamente con la supervivencia.⁶

La mayoría de los pacientes con metástasis cerebrales por tumores ginecológicos se presentan con enfermedad sistémica generalizada y con mal pronóstico. Algunas pacientes pueden presentar metástasis cerebrales aisladas (MCA) definido como metástasis cerebrales confirmadas por estudio de imagen sin evidencia radiográfica de metástasis a ninguna otra región en el momento del diagnóstico¹¹.

En reportes de la literatura se ha demostrado que los principales síntomas neurológicos en pacientes con metástasis cerebrales son cefalea, náusea, vómito, hemiparesia y en algunas ocasiones convulsiones, sin embargo, estos síntomas no se presentan en todas las pacientes⁸⁻¹⁰.

Existen algunos factores que disminuyen la supervivencia global, algunos de los mencionados en la literatura incluyen edad > 65 años, KPS < 70, mal control del tumor primario, RPA clase III⁴⁻¹⁴.

Rades (2018) desarrolló una escala para determinar la supervivencia global (SG) en pacientes que reciben tratamiento local para metástasis cerebrales de neoplasias ginecológicas. Analizaron de forma retrospectiva factores asociados con SG en 11 pacientes: edad, escala de Karnofsky (KPS), tipo de tumor, sitios metastásicos extracraneales y tiempo desde el diagnóstico de neoplasia maligna ginecológica hasta el tratamiento de la metástasis cerebral. Para la puntuación, se utilizaron los siguientes puntos: KPS 50-70% = 0 y KPS 80-90% = 1, metástasis extracraneales presentes (0) o ausente (1). Los puntajes de los pacientes fueron 0, 1 o 2 puntos. La tasa de SG tanto para 6 meses como para 12 meses fueron de 0%, 67% y 100%, respectivamente ($p = 0.020$)¹².

Janssen (2018) analizó 6 variables (edad, ECOG, tipo de tumor primario, número de metástasis, metástasis fuera del cerebro y el intervalo entre el diagnóstico de cáncer ginecológico y el

tratamiento con radioterapia) en 49 pacientes con metástasis cerebrales de cáncer ginecológico que recibieron radioterapia a holocráneo. En este estudio el ECOG y las metástasis fuera del cerebro se asociaron significativamente con la supervivencia. Diseñaron un método para predecir supervivencia a 6 meses en los pacientes con metástasis cerebrales por tumores ginecológicos que reciben radioterapia a holocráneo¹³.

Kasper (2017) reportó los resultados de pacientes con metástasis cerebrales de neoplasias ginecológicas que fueron tratados con radiocirugía estereotáctica (SRS). Las lesiones primarias fueron tratadas con una sola fracción de 16-22 Gy. Se trató un total de 3 cavidades de resección quirúrgica con 8 Gy en 3 fracciones con un total de 24 Gy y 1 lesión recurrente se reirradió con 5 fracciones de 5 Gy con un a dosis total de 25 Gy. Las tasas de control local a 1, 2 y 3 años fueron 91, 91 y 76%, respectivamente. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 29 meses. No se observaron toxicidades asociadas a SRS ni mortalidades neurológicas¹⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las metástasis son el tipo más común de tumores cerebrales. Se presentan en 9% al 17% según varios estudios, aunque se cree que la frecuencia exacta es mayor. Sin embargo, las neoplasias ginecológicas con metástasis cerebrales ocurren con mucha menor frecuencia. El cáncer ginecológico es más frecuente en los grupos socioeconómicos más bajos, con una gran proporción (85%) de todos los casos en todo el mundo en países subdesarrollados y en vías de desarrollo. En México, el cáncer ginecológico representa 12.08% de todos los cánceres.

La mayoría de los pacientes que presentan metástasis cerebrales por cáncer ginecológico tienen mal pronóstico. Adicionalmente presentan comorbilidades asociadas o múltiples metástasis por lo cual no se pueden ofrecer tratamientos agresivos como resección quirúrgica o radiocirugía. Además, como se mencionó, el cáncer ginecológico en México es más frecuente en grupos socioeconómicos bajos, por lo que para la mayoría de las pacientes este tipo de tratamientos no es posible pagarlos. Por ello una opción de tratamiento más factible es la radioterapia externa a holocráneo.

Más aún el tratamiento apropiado para este tipo de pacientes no está bien establecido por lo cual se sugiere que el uso de radioterapia puede ayudar a aumentar la supervivencia global y mejorar el control de los síntomas en este tipo de pacientes. Por ello conocer la frecuencia, características clínicas, respuesta y desenlace de pacientes tratadas con radioterapia paliativa a holocráneo es importante. Además, el análisis permitirá identificar factores de riesgo asociados a peor pronóstico o a disminución de la supervivencia a largo plazo.

JUSTIFICACIÓN

Aunque la incidencia de metástasis cerebrales por cáncer ginecológico reportada en la literatura es baja, el pronóstico de estas pacientes es malo. Por lo que ofrecer tratamiento con radioterapia a holocráneo puede proporcionar beneficios en cuanto a disminución de los síntomas asociados, calidad de vida, control local y supervivencia global de las pacientes.

Con la finalidad de valorar el impacto de las características de las pacientes en el pronóstico (supervivencia global) se obtendrá información del expediente clínico físico y electrónico del archivo del Instituto Nacional de Cancerología. El análisis incluirá características como la edad del paciente, el estado funcional, el número de metástasis cerebrales, la localización de las metástasis diagnosticadas por imagen y respuesta al tratamiento del tumor primario.

Estos resultados los obtendremos realizando un análisis estadístico detallado para valorar qué características y factores clínicos, patológicos o imagenológicos de las pacientes tratadas con radioterapia a holocráneo se asocian con una mayor supervivencia a largo plazo.

OBJETIVOS

Objetivo primario: Determinar la supervivencia global a 6 meses en pacientes con tumores ginecológicos que presentan metástasis cerebrales tratadas con radioterapia externa paliativa a holocráneo.

Objetivos secundarios:

- Estimar la frecuencia de metástasis cerebrales en tumores ginecológicos en general y por subgrupo dependiendo del tumor primario y su etapa clínica por FIGO 2018.
- Determinar características clínicas de cada paciente como edad, estado funcional y síntomas relacionados con las metástasis cerebrales.
- Identificar factores relacionados con peor pronóstico y menor supervivencia global.
- Calcular el tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y en que presentan el diagnóstico de metástasis cerebrales.

HIPÓTESIS

Hipótesis científica:

La frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer ginecológico será muy baja (<1%) y aquellas tratadas con radioterapia a cráneo tendrán una supervivencia global a 6 meses será de 67%.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de investigación tipo observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal en el Instituto Nacional de Cancerología. Mediante una revisión sistemática de expedientes clínicos (sistema físico, electrónico y de radioterapia) de pacientes con neoplasias malignas ginecológicas (cáncer cervical, uterino, vaginal, vulvar y ovárico) de 2005-2019. Se registraron características clínicas, patológicas y de tratamiento. Se revisó la tomografía cerebral y/o la resonancia magnética con médicos de imagenología para registrar la información radiológica.

Tipo de investigación: Clínica.

Tipo de diseño: Observacional.

De acuerdo al grado de control de la variable: Observacional.

De acuerdo al objetivo que se busca: Analítico.

De acuerdo al momento en que se obtendrá los datos: Retrospectivo.

De acuerdo con el número de veces que se miden las variables: Longitudinal.

Lugar: Instituto Nacional de Cancerología, ubicado en: Avenida San Fernando 22, Belisario Domínguez sección 16, 14080 Ciudad de México, CDMX.

Periodo de estudio: del 01 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2017.

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer ginecológico confirmado histológicamente con metástasis cerebrales con estudio de imagen confirmatorio en el Instituto Nacional de Cancerología entre el periodo del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes \geq 18 años de edad.

Diagnóstico histológico de tumor ginecológico (cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio, cáncer de vulva y cáncer de vagina) confirmado por histología.

Pacientes con metastásis cerebrales única ó múltiples confirmadas por estudio de imagen (tomografía, resonancia magnética ó PET-CT).

Pacientes tratadas con radioterapia a cráneo paliativa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes $<$ 18 años.

Diagnóstico de cáncer de mama.

Pacientes con diagnóstico de segundo primario sincrónico.

Pacientes con diagnóstico de tumor primario de sistema nervioso central confirmado histológicamente.

Expediente clínico incompleto o no disponible.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Tratamiento con radioterapia inconcluso.

Sin seguimiento al término de radioterapia.

LISTADO DE VARIABLES A UTILIZAR

Edad

Diagnóstico de tumor primario

Fecha de la consulta de primera vez en el instituto

Fecha de inicio de los síntomas de metástasis a sistema nervioso central

ECOG al momento del diagnóstico de metástasis cerebrales

Recursive Partitioning Analysis (RPA)

Graded Prognostic Index (GPI)

Fecha del diagnóstico de metástasis a sistema nervioso central

Estudios de imagen diagnósticos

Número de lesiones en sistema nervioso central

Localización de lesiones de sistema nervioso central

Tamaño de las lesiones de sistema nervioso central

Radioterapia a cráneo

Inicio de tratamiento de radioterapia a cráneo

Fin de tratamiento con radioterapia a cráneo

Dosis de tratamiento con radioterapia a cráneo

Número de fracciones con radioterapia a cráneo

Reirradiación a cráneo

Inicio de reirradiación a cráneo

Fin de reirradiación a cráneo

TAMAÑO DE MUESTRA

De acuerdo con las características de este estudio, se realizó el cálculo del tamaño de muestra para una población de 10,382 pacientes. Las malignidades ginecológicas se estiman aproximadamente en 13% en la población mundial y la frecuencia de metástasis cerebrales es de un 15%. Por lo que para este estudio de investigación se estima el 2% con un margen de error necesario del 5% y un nivel de confianza del 95%.

MARGEN DE ERROR NECESARIO	5%
NIVEL DE CONFIANZA NECESARIO	95%
TAMAÑO DE POBLACIÓN	10,382
PROPORCIÓN ESPERADA	2%
TAMAÑO DE MUESTRA	31 PACIENTES

Se requiere un total de 31 pacientes con diagnóstico de cáncer ginecológico con metástasis a sistema nervioso central.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Estado actual de la enfermedad	Estado actual de vida en el cual se encontraba el paciente al momento de la recolección de los datos (última valoración)	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa	1. Vivo 2. Muerto
Progresión de la enfermedad	Evidencia de progresión de la enfermedad por estudio de imagen en pacientes que recibieron tratamiento previo con radioterapia a cráneo por metástasis cerebrales	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Tiempo de diagnóstico del tumor primario al diagnóstico de metástasis cerebrales	Cálculo aproximado desde la primera nota registrada en el expediente clínico a la fecha del diagnóstico establecido de metástasis cerebrales	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Tiempo en semanas
Variables independientes				
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
Edad	Años cumplidos de una persona desde su fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la metástasis cerebral.	Lo registrado en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos

Tumor primario	Referencia al diagnóstico primario por el cual esta recibiendo tratamiento en el Instituto.	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Politómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cáncer de cérvix 2. Cáncer de vulva 3. Cáncer de endometrio 4. Cáncer de vagina 5. Cáncer de ovario 6. Coriocarcinoma 7. Sarcomas uterinos
Fecha de la consulta de primera vez en el hospital	Es la fecha registrada de la primera consulta en el Instituto Nacional de Cancerología	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha en la cual se realizó la primera consulta
Fecha de inicio de los síntomas de metástasis a sistema nervioso central	Es la fecha registrada en el sistema en la cuál el paciente presentó síntomas sugestivos de metástasis a sistema nervioso central	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha en la cual iniciaron los síntomas neurológicos
ECOG al momento del diagnóstico de metástasis cerebrales	(Eastern Cooperative Oncology Group) Escala de desempeño funcional de pacientes con cáncer	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 0. Asintomático 1. Síntomas, prácticamente ambulatorio 2. Necesidad de estar en cama < 50% 3. Necesidad de estar en cama > 50% 4. Incapacidad de levantarse de cama 5. Muerte
Recursive Partitioning Analysis (RPA)	Escala para evaluar pronóstico de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. I: KPS 70-100, primario controlado, <65 años, metástasis sólo SNC 2. II: el resto 3. III: KPS <70

Graded Pronostic Index (GPI)	Escala para evaluar pronóstico de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1. 0-1 puntos=2.6 meses 2. 1.5-2.5 puntos= 3.8 meses 3. 3 puntos= 6.9 meses 4. 3.5-4 puntos= 11 meses
Fecha del diagnóstico de metastásis a sistema nervioso central	Fecha en la cual se corroboró por estudio de imagen el diagnóstico de metástasis en sistema nervioso central	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Fecha del diagnóstico de las metástasis cerebrales
Estudios de imagen diagnósticos	Son los estudios de imagen realizados para el diagnóstico de metástasis en sistema nervioso central	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y por el sistema de imagen	Cualitativa Politómica	1. TC 2. RMN 3. TC y RMN 4. PET
Número de lesiones en sistema nervioso central Localización de lesiones de sistema nervioso central	Número de lesiones evidentes por estudio de imagen	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y comentado con los médicos adscritos del servicio de imagen	Cuantitativa Discreta	1. 1 lesión 2. 2 lesiones 3. 3 lesiones 4. > 4 lesiones
Tamaño de las lesiones de sistema nervioso central	Medición del diámetro máximo de las lesiones en sistema nervioso central	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y comentado con los médicos adscritos del servicio de imagen	Cuantitativa Discreta	Tamaño de lesión en milímetros

Radioterapia a cráneo	Tratamiento otorgado con radiación a holocráneo en pacientes con metástasis en sistema nervioso central	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Inicio de tratamiento de radioterapia a cráneo	Fecha de inicio de tratamiento con radioterapia a cráneo	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Continua	Fecha en la cual se inició tratamiento
Fin de tratamiento con radioterapia a cráneo	Fecha de termino de tratamiento con radioterapia a cráneo	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Continua	Fecha en la cual se finalizó tratamiento
Dosis de tratamiento con radioterapia a cráneo	Dosis total recibida en los pacientes tratados con radioterapia a cráneo	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Dosis en Gy
Número de fracciones de tratamiento con radioterapia a cráneo	Número de sesiones que recibe de tratamiento un paciente con radiación	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Discreta	Número de fracciones
Reirradiación a cráneo	Otorgar nuevamente tratamiento con radioterapia a los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad.	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Inicio de reirradiación a cráneo	Fecha en la cual se inicio el tratamiento con reirradiación	La obtención de esta variable será por el	Cuantitativa Continua	Fecha de inicio reirradiación

		expediente clínico y del sistema Eclipse		
Fin de reirradiación a cráneo	Fecha en la cual se finalizó el tratamiento con reirradiación	La obtención de esta variable será por el expediente clínico y del sistema Eclipse	Cuantitativa Continua	Fecha termino reirradiación
Resección Quirúrgica	Procedimiento quirúrgico mediante el cual se reseca la metástasis cerebral con estudio histopatológico posterior	La obtención de esta variable será por el expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en el programa SPSS versión 23 para Windows, en donde se registró la información obtenida del archivo clínico, la cual se codificó numéricamente. De manera posterior se realizó el análisis correspondiente.

Por estadística descriptiva se analizaron las variables cualitativas por medio de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cualitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (rango y desviación estándar) las cuales de manera posterior se representaron en tablas.

Por estadística analítica se compraron las variables cuantitativas por medio de la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Se utilizó Kruskal Wallis y Anova para la comparación de las variables cuantitativas según su normalidad.

Se procedió posteriormente a realizar un análisis multivariado por regresión de Cox de las variables clínicamente significativas.

Todas las pruebas mencionadas se realizaron con un nivel de significancia al 95% y se representaron en tablas y gráficos.

ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación para su ejecución se apega a lo establecido en los Principios éticos para las investigaciones en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial de la 6ª Asamblea, Fortaleza, Brasil, octubre 2013, así como al Reglamento e la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS) publicada en el Diario oficial de la Federación (DOF) en el 04/04/2014.

El abordaje de los sujetos de investigación consistió en la revisión del expediente médico donde se obtuvo la información para el análisis de dicha investigación. De acuerdo al RLGSMIS en el título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17 punto I supone a la presente como una investigación sin riesgo, tomando a este tipo de investigación como estudios que emplean técnicas u métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudios, entre los que se consideran: entrevistas, cuestionarios, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El protocolo de investigación se apega a los requerimientos del artículo 115 del mismo RLGSMIS, y a los procedimientos de evaluación y registro de protocolos de investigación en salud por la institución de salud en donde se ejecutará la investigación.

Se garantiza la confidencialidad de la información, ya que la información se plasmará en una base de datos para posteriormente analizar dicha información y dar a conocer los resultados sin hacer pública cualquier tipo de información personal.

PLAN DE TRABAJO

Se presentó al Comité de Investigación Institucional y posterior a su aprobación se procedió a:

- Acudir al área de informática médica y archivo clínico y se solicitaron los expedientes correspondientes de pacientes con tumores ginecológicos.
- Se identificaron las pacientes que cumplieron con los criterios de selección para extraer la información y el llenado del instrumento de recolección de datos.
- Posteriormente se recolectó la información en la base de datos para realizar el análisis correspondiente.
- Se entregó el informe del proyecto final al comité evaluador para su dictamen.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de investigación en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México. La finalidad de este estudio fue determinar la incidencia de los pacientes con diagnóstico de tumores ginecológicos con metástasis cerebrales y evaluar la supervivencia global de los pacientes tratados con radioterapia externa a holocráneo.

Se analizaron 10, 832 expedientes de pacientes con diagnóstico de tumores ginecológicos desde el año 2005 al 2019. Se integraron un total de 105 pacientes con tumores ginecológicos con diagnóstico establecido de metástasis cerebrales. De la cuales con diagnóstico de cáncer de cérvix 31 pacientes (29.5%), cáncer de vulva 2 pacientes (1.9%), cáncer de endometrio 19 pacientes (18.1), cáncer de ovario 47 pacientes (44.8%), coriocarcinoma 2 pacientes (1.9 %) y sarcomas uterinos (leiomiomasarcoma, estroma endometrial y adenosarcoma) fueron 4 pacientes (3.8%). En cuanto a la etapa clínica 71 pacientes (67.6%) se presentaron en etapa clínica IVB por FIGO 2018.

La media de edad al diagnóstico de las metástasis cerebrales fue de 53 años (20-78 años). La media de tiempo aproximado desde el diagnóstico del tumor primario hasta el diagnóstico de las metástasis cerebrales fue de 61 semanas (0-371 semanas).

La mayoría de las pacientes se encontraron sintomáticas al momento del diagnóstico (93.3%, 98 pacientes) en comparación con 7 pacientes que no presentaron síntomas (6.7%). El síntoma más frecuente fue cefalea en 67 pacientes (63.8%). Otros síntomas presentados fueron hemiparesia en 29 pacientes (27.6%), hipoestesia en 9 (8.6%), síntomas cerebelosos en 22 (21%), datos de hipertensión intracraneal en 11 (10.5%), crisis convulsivas en 15 (14.3%), alteraciones visuales como visión borrosa en 5 pacientes (4.8%), ptosis palpebral en 2 (1.9%), diplopía en 3 (2.9%) y hemianopsia homónima derecha en 1 (1%).

El estado funcional por ECOG al momento del diagnóstico de las metástasis cerebrales fue ECOG 2 en 55 pacientes (52.4 %). La mayoría presentó RPA II (67 pacientes, 63.8%) y GPI de 1.5-2.5 puntos con sobrevida de 3.8 meses en 57 pacientes (54.3 %).

Al momento de la metástasis cerebral, en la mayoría de las pacientes (51 pacientes, 48.6%) el tumor primario se encontró con persistencia local de la enfermedad, como enfermedad controlada en 19 (18.1 %), recaída local en 1 (1 %), recaída pélvica en 6 (5.7 %) y con enfermedad sincrónica con las metástasis en 28 (26.7 %).

Algunos de los pacientes analizados presentaban metástasis sincrónicas en otros sitios fuera del sistema nervioso central. Se encontraron metástasis ganglionares en 84 pacientes (80%) y metástasis viscerales 72 pacientes (68.6%).

El estudio de imagen mediante el cual se realizó el diagnóstico de metástasis cerebrales fue con tomografía en 28 pacientes (26.7%), RM en 52 pacientes (49.5%), TC y RM en 22 pacientes (21%) y solo PET en sólo 1 paciente (1%).

Al comparar el número de lesiones observadas en TC y RM. Por TC en la mayoría únicamente se observó 1 lesión en 22 pacientes (21%), 2 lesiones en 5 pacientes (4.8%), 3 lesiones en 5 pacientes (4.8%) y más de 4 lesiones en 18 pacientes (17.1%). Por RMN se observó 1 lesión en 28 pacientes (26.7%), 2 lesiones en 8 pacientes (7.6%), 3 lesiones en 11 pacientes (10.5%), más de 4 lesiones en 28 pacientes (26.7%).

Por la localización de las metástasis en los estudios de imagen en TC y RMN. En TC se observaron lesiones supratentoriales en 32 pacientes (30.5%), infratentoriales en 4 pacientes (3.8%), supra e infratentoriales en 11 pacientes (10.5%) y 3 pacientes en tallo cerebral (2.9%). Por RMN fueron supratentoriales en 37 pacientes (35.2%), infratentoriales en 5 pacientes (4.8%), supra e infratentoriales en 30 pacientes (28.6%) y tallo cerebral en 3 pacientes (2.9%).

En cuanto al diámetro máximo de las metástasis cerebrales por TC el mínimo fue una media de 31.16 mm (11.39-74.60 mm) y por RMN media de 32.83mm (5.00-80.00 mm).

Se evaluaron otros hallazgos observados en los estudios de imagen. La mayor parte de las pacientes (86 pacientes, 81.9%) presentaron edema cerebral, herniación en 25 pacientes (23.8%), sangrado en 20 (19%), necrosis en 20 (19%), hidrocefalia en 4 (3.8%) y carcinomatosis en 12 (11.4%).

Sólo 9 pacientes fueron llevados a resección quirúrgica y el tipo de resección fue completa en 6 pacientes (5.7%) y con residual en 3 pacientes (2.9%). Todos los pacientes analizados en este estudio recibieron tratamiento con radioterapia a holocráneo con técnica 2D o 3D. Con dosis de 30 Gy en 10 fracciones 75 pacientes (78.7%) y 20 Gy en 5 fracciones 19 pacientes (19.9%).

En cuanto a la recuperación de síntomas neurológicos posterior a tratamiento con radioterapia: 52 pacientes (49.5%) presentaron respuesta parcial, 14 pacientes (13.3%) respuesta completa y 13 pacientes (12.3%) sin respuesta. De estos pacientes analizados 18 pacientes progresaron (17.1 %) de los cuales sólo 8 (7.6%) pacientes recibieron reirradiación a cráneo. La media de tiempo de desde el término de la primera radiación hasta la recurrencia o progresión fue de 57 semanas (25-130 semanas).

En cuanto al estado al momento de la última valoración del expediente, 7 pacientes se encuentran vivos con enfermedad (6.7%) y 98 pacientes (93.3%) se encuentran muertos, de los cuales 93 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad.

Por tipo de tumor en cuanto a primario de cérvix analizamos 4468 pacientes de las cuales encontramos 31 con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia (0.72%). Se observó una media de edad al diagnóstico de 55 años, un tiempo medio de supervivencia de 35 semanas y una media de tiempo desde el diagnóstico del primario al desarrollo de las metástasis cerebrales de 68 semanas.

En cuanto a las pacientes con cáncer de endometrio analizamos 3119 pacientes de las cuales encontramos 19 con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia (0.80%). Se observó una media de edad al diagnóstico de 55 años, con una media de 28 semanas de sobrevida, del diagnóstico del primario al de metástasis cerebrales de 58 semanas y una media de progresión de 77 semanas ^{Tabla 1}.

En las pacientes con cáncer de ovario analizamos 2516 pacientes de las cuales encontramos 47 con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia (1.91%). Se observó una media de edad al diagnóstico de 50 años, con una media de 51 semanas de sobrevida y del diagnóstico del primario al de metástasis cerebrales de 112 semanas y en cuanto al tiempo de progresión una media de 60 semanas ^{Tabla 1}.

En las pacientes con cáncer de vulva analizamos 175 pacientes de las cuales encontramos 2 con metástasis cerebrales tratadas con radioterapia (1.14%). Se reportó una edad media de presentación de 49 años, con tiempo de sobrevida media de 26 semanas, tiempo del diagnóstico del tumor primario al de metástasis cerebrales con media de 65 semanas y no se observó progresión en estas pacientes ^{Tabla 1}.

En las pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma se observó una media de edad de 32 años con media de sobrevida de 3.5 años. Estas pacientes ya presentaban diagnóstico de metástasis cerebrales al momento del diagnóstico del tumor primario. Sin observar progresión de la enfermedad ^{Tabla 1}.

Los pacientes con sarcomas uterinos presentaron media de edad de 56 años con media de sobrevida de 9.7 semanas y en cuanto al tiempo del diagnóstico del tumor primario a las metástasis cerebrales con una media de 68 semanas. Las pacientes no presentaron progresión.

En la tabla 2 se observa el análisis univariado y en la tabla 3 se observa el análisis multivariado por regresión de Cox en el cual se observó estadísticamente significativo el número de lesiones diagnosticadas por resonancia magnética con una $p \leq 0.001$ (95% IC 1.453-2.579) y por localización de las lesiones por resonancia magnética con una $p = 0.019$ (95% IC 0.468-0.934).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Basado en el estudio de Nasioudis D et al 2020 la tasa de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico fue del 0.4% para pacientes con cáncer de cuello uterino, 0.2% para pacientes con cáncer de útero y 0.2% para neoplasias malignas de ovario. En este estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología observamos una frecuencia discretamente mayor en cáncer de cérvix del 0.72%, seguida cáncer de endometrio del 0.80%, cáncer de ovario del 1.91%. Además, agregamos pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva (1.14%), sarcomas uterinos (0.80%) y vagina (0%) no reportados en otros estudios.¹⁵

En el estudio de Takayanagi A, et al. 2019 evaluaron 89 pacientes con cáncer de cérvix de las cuales 25 tenían metástasis cerebrales aisladas (MCA) y 64 metástasis cerebrales no aisladas (MCNA). La supervivencia general desde el diagnóstico inicial de cáncer cervical fue más corta para el grupo MCA en comparación con el grupo MCNA (7.63 frente a 26.3 meses, respectivamente; $p=0.0005$). Los datos demuestran una reducción de 3.4 veces de la mediana de la expectativa de vida a 7.63 meses. La supervivencia después del diagnóstico de metástasis cerebrales no difirió entre los grupos. En este estudio se concluyó que pacientes con cáncer de cuello uterino con metástasis cerebral, la metástasis intracraneal en sí misma representa un evento centinela para limitar la supervivencia¹¹.

Janssen S et al 2018 encontró de manera estadísticamente significativa que el ECOG ($p=0.014$) y la presencia de metástasis en otros sitios ($p=0.096$) se asociaban con peor supervivencia global. Por lo cual ellos crearon una escala basada en las tasas de supervivencia a 6 meses divididas por 10 lo cual dio como resultado puntuación de 0, 2 y 7 para ECOG y de 2 o 7 puntos para metástasis en otros sitios. Se crearon 3 grupos con puntuación de 2-7, 9 y 14 puntos con tasas de supervivencia a 6 meses de 10%, 53% y 100% respectivamente.

En nuestro estudio las variables que fueron estadísticamente significativas fueron el número de lesiones y el sitio de la lesión diagnosticadas por resonancia magnética. Por lo cual valdría la pena

realizar alguna escala pronóstica de supervivencia dependiendo de los hallazgos de las metástasis cerebrales encontrados por resonancia magnética.

Existen más estudios en la literatura en los cuales se evalúan tratamientos con radionecrosis. Sin embargo, esos pacientes no los incluimos en nuestro estudio ya que en el Instituto Nacional de Cancerología estas técnicas aún se encuentran recientemente disponibles y son pocas las que durante el período de estudio fueron tratadas con dicha técnica. Además, sería útil realizar un estudio con pacientes tratadas con estas técnicas.

CONCLUSIONES

Las pacientes con tumores ginecológicos que presentan metástasis cerebrales tienen mal pronóstico. Ya que en nuestro país la mayoría de estos pacientes presentan un nivel socio económico bajo y por la disponibilidad nacional de técnicas avanzadas como radiocirugía una posibilidad de tratamiento es la radioterapia paliativa a holocráneo.

A pesar de que existen diversas variables las cuales evaluamos previo al tratamiento. Concluimos que los pacientes tratados con radioterapia paliativa a cráneo contarán con mayor supervivencia si las lesiones metastásicas son caracterizadas por resonancia magnética y la decisión del tratamiento es basada en estos hallazgos.

GRÁFICOS Y TABLAS

Tabla 1. Tiempo de supervivencia, diagnóstico de metástasis cerebrales y de progresión de metástasis cerebrales en tumores ginecológicos.

Tumor primario	Edad al diagnóstico de metástasis a SNC (media)	Tiempo de supervivencia (Semanas)	Tiempo del diagnóstico primario a metástasis a SNC (semanas)	Tiempo de progresión (semanas)
Cérvix	55	35	68	75
Endometrio	55	28	58	77
Ovario	50	51	112	60
Vulva	49	26	63	0 *
Coriocarcinoma	32	3.5	0 **	0 *
Sarcomas uterinos	56	9.7	68	0 *
VALOR DE P	0.117	0.398	0.036	0.882
*Estos pacientes no presentaron progresión.				
**Pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma se diagnosticaron las metástasis cerebrales al mismo tiempo que el tumor primario.				

Tabla 2: Análisis univariado

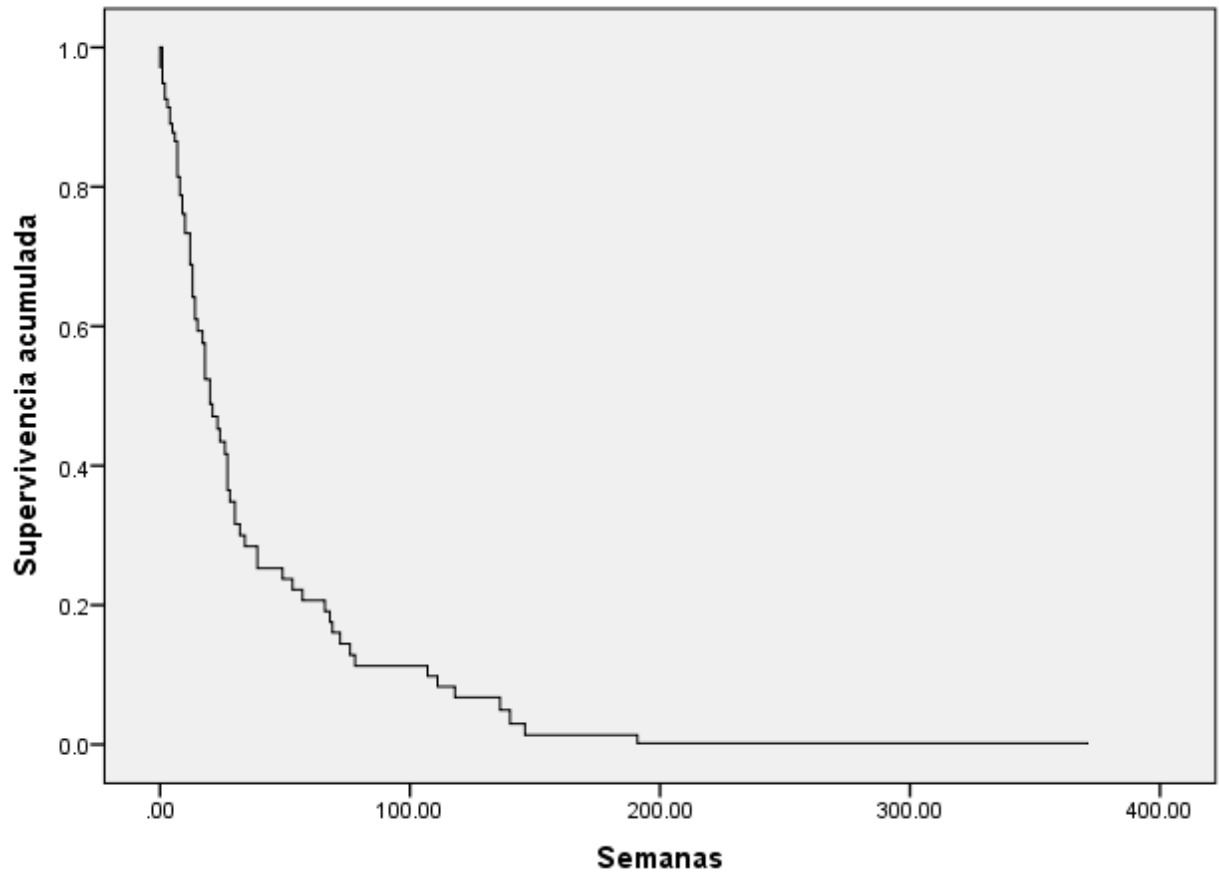
Variables	Valor de p
Edad	0.117
Etapa Clínica (FIGO)	0.918
ECOG al diagnóstico de las metástasis	0.724
Número de lesiones por RM	0.092
Localización de lesiones por RMN	0.709
Diámetro de lesiones por RMN	0.831
Edema	0.608
Herniación	0.353

Sangrado	0.125
Tumor primario	0.866

Tabla 3: Análisis multivariado.

Variables	Valor de p	95% IC	
		Inferior	Superior
Edad	0.141	0.959	1.006
Etapa Clínica (FIGO)	0.796	0.714	1.294
ECOG al diagnóstico de las metástasis	0.720	0.500	1.614
Número de lesiones por RM	<0.001	1.453	2.579
Localización de lesiones por RMN	0.019	0.468	0.934
Diámetro de lesiones por RMN	0.348	0.971	1.011
Edema	0.795	4.38	1.881
Herniación	0.479	0.389	1.558
Sangrado	0.307	0.685	3.165
Tumor primario	0.502	0.806	1.112

Supervivencia en semanas global



1. Nayak, Lakshmi et al. "Epidemiology of brain metastases." *Current oncology reports* 141 2012: 48-54.
2. Achrol, A.S., Rennert, R.C., Anders, C. et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* 5, 5 2019
3. Ashraf S, et al. Brain Metastases from Gynecological Cancers: Factors That Affect Overall Survival. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1(4):305-10
4. Takeshita S, et al. Prognostic Factors for Patients With Brain Metastasis From Gynecological Cancer: A Significance of Treatment-Free Interval of More Than 6 Months. *Jpn J Clin Oncol.* 2017; 1;47(7):604-610
5. Kim YZ, Kwon JH, Lim S. A clinical analysis of brain metastasis in gynecologic cancer: a retrospective multi-institute analysis. *J Korean Med Sci.* 2014; 30(1):66-73.
6. Divine LM, et al. Clinicopathologic Characteristics and Survival of Patients With Gynecologic Malignancies Metastatic to the Brain. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):76-82.
7. GLOBOCAN 2018.
8. Hwang JH, Yoo HJ, Lim MC, et al. Brain metastasis in patients with uterine cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(1):287-291.
9. Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, et al. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1998; 28(1):27-29.
10. Robinson JB, Morris M. Cervical carcinoma metastatic to the brain. *Gynecol Oncol.* 1997;66(2):324-326.
11. Takayanagi A, 2019. Brain metastases from cervical cancer reduce longevity independent of overall tumor burden. *Surg Neurol Int.* 2019; 10: 176.
12. Rades D, et al. A Specific Survival Score for Patients Receiving Local Therapy for Single Brain Metastasis From a Gynecological Malignancy. *In Vivo.* 2018;32(4):825-828.
13. Janssen S, et al. An Instrument for Estimating the 6-Month Survival Probability After Whole-brain Irradiation Alone for Cerebral Metastases from Gynecological Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:3753-3756.
14. Kasper E, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from gynecological malignancies. *Oncol Lett.* 2017; 13: 1525–1528.
15. Young ZK, et al. A Clinical Analysis of Brain Metastasis in Gynecologic Cancer: A Retrospective Multi-institute Analysis. *J Korean Med Sci.* 2015; 30: 66–73.