

11233
1
203

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

FRECUENCIA Y EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD
METASTASICA AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 6 AÑOS.
1985 - 1990



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA. MVS.

Davila

UNIVERSIDAD NACIONAL
DE EDUCACION Y
CULTURA
SECRETARIA GENERAL DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título Universitario de

N E U R O L O G O
p r e s e n t a

DR. ALVARO HERNANDEZ HERNANDEZ

Asesor de Tesis:

DR. LUIS DAVILA MALDONADO
Jefe de la Clínica de Neuro-Oncología

México, D. F.

1993



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

- 1.- Introducción**
- 2.- Objetivo**
- 3.- Antecedentes**
- 4.- Material y métodos**
- 5.- Resultados**
- 6.- Anexos**
- 7.- Conclusiones**
- 8.- Factores pronósticos**
- 9.- Referencias.**

INTRODUCCION

La enfermedad metastásica al sistema nervioso central, es una de las complicaciones más agresivas del cáncer, menos conocida y menos investigada. Las series más extensas marcan frecuencias del 40% para Ca. de pulmón, 51% de mama, 65% melanoma, 48% leucemias, 24% tiroides, 22% sarcomas y linfomas, 21% tracto urinario, 18% cabeza y cuello, 17% próstata, gastrointestinal y genital femenino de 10 a 26%.

Las medianas de tiempo de aparición de metástasis (Mets.) entre el diagnóstico primario y diagnóstico de Ca. Metastásico son:

El más corto con mediana de 11 meses para el Ca. de pulmón, de 51 meses para mama, testículo, melanoma y otros de 20 a 36 meses. El tratamiento se ha establecido con esteroides, cirugía más radioterapia en Metástasis Única; radioterapia en metástasis múltiple Y en caso de carcinomatosis meníngea, radioterapia más quimioterapia intratecal.

En nuestro país no se ha hecho una revisión extensa desde el punto de vista Neuro-Oncológico, consideramos prioritario realizar un estudio retrospectivo en forma conjunta entre el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, que consistió en la revisión de los expedientes de pacientes con Mets. al sistema nervioso de 1985 a 1990, para determinar:

- 1.- Frecuencia de los tumores primarios que metastatizan al Sistema Nervioso Central.
- 2.- Definir el grupo de pacientes más afectados.
- 3.- Establecer distribución topográfica de las metástasis.
- 4.- Evaluar la influencia del tratamiento (cirugia,Rt,Qt), en la la calidad de vida y sobrevida de los pacientes.
- 5.- Establecer causas de sobrevida en una población mexicana.
- 6.- Buscar factores pronósticos en enfermedad metastásica a cerebro.

OBJETIVO

La enfermedad metastásica en cáncer sistémico a nivel del Sistema Nervioso, es una de las complicaciones más agresivas del cáncer, menos conocidas y menos investigadas. Los de mayor frecuencia son Ca.de pulmón, mama, melanoma, Ca. C.U, próstata, linfoma, etc.

Basados en una revisión extensa desde el punto de vista Neuro-Oncológico, consideramos primordial establecer los parámetros siguientes:

- 1.- Frecuencia de los tumores primarios que metastatizan al Sistema Nervioso Central.
- 2.- Definir el grupo de pacientes más afectados.
- 3.- Establecer distribución topográfica de las metástasis.
- 4.- Evaluar la influencia del tratamiento (cirugia,Rt,Qt), en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes.
- 5.- Establecer causas de sobrevida en una población mexicana.
- 6.- Buscar factores pronósticos en enfermedad metastásica a cerebro.

ANTECEDENTES

Biología Molecular.

La invasión del tumor y las metástasis son las mayores causas de falla del tratamiento en pacientes con cáncer, aproximadamente el 30% de los pacientes cuando se hace el diagnóstico de tumor primario (excepto los tumores de la piel), ya tienen clínicamente detectable la metástasis, del 70% restante que esta libre de metástasis, la mitad puede ser curado con tratamiento local únicamente. El 30% restante tienen metástasis ocultas que posteriormente se manifiestan. Se considera que el 60% de los pacientes desarrollan micrometástasis durante el tratamiento del primario (1). La formación de colonias metastásicas es un proceso continuo que inicia tempranamente durante el crecimiento del tumor primario y se incrementa con el tiempo (2,9). El tamaño, su localización anatómica, su heterogenicidad y el tipo histológico, son limitantes para un buen tratamiento incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia (2,3). El potencial metastásico del tumor no esta en relación a su tamaño, más bien depende de la agresividad intrínseca y de la extirpe histológica (3,5). En los tumores epiteliales, la diseminación de la célula tumoral se inicia tan pronto como el tumor primario se vasculariza. Ha sido calculado que la mayoría de las metástasis del cáncer de mama se inician cuando el tumor primario es menor de 0.125 cms (3, 6,8,9).

En los últimos 10 años la heterogeneidad biológica de las neoplasias ha sido ampliamente reconocida. Las neoplasias tienen poblaciones celulares con diversas características biológicas, subpoblaciones diferentes en: inmunogenicidad, velocidad de crecimiento, cariotipo, producción de pigmentos, producción de hormonas, receptores tumorales, y susceptibilidad a drogas citotóxicas. Fidler y Hart han enfatizado que las neoplasias pueden ser heterogeneas en su capacidad para invadir y metastisar y que la subpoblación agresiva es especificar en el contexto tumoral, la coexistencia de subpoblaciones celulares creciendo en el mismo tumor, es lo que le da a la neoplasia el potencial metastásico heterogeneo (1). El proceso de metástasis no es un fenómeno casual, consiste en una cascada de eventos en forma secuencial por lo que debe atravesar la célula tumoral para que se desarrolle la metástasis. Primero el tumor primario debe desarrollarse en forma exitosa, debe invadir el tejido local, alcanzar el lecho vascular, extravasarse en el intersticio y parénquima del órgano, multiplicarse e iniciar la formación de colonias metastásicas, la interrupción de esta cascada puede prevenir la producción de metástasis. DeVita, William G. Stetler-Stevenson, resumen esta cascada en 8 pasos. 1.- Tumor inicial (primario), 2.-Promoción y progresión, 3.-proliferación incontrolable, 4.-angiogénesis, 5.-invasión del tejido local, vasos sanguíneos y linfáticos, 6.-la célula tumoral circulante se estaciona y se extravasa, adhiriéndose al endotelio,

retracción del endotelio, adherencia a la membrana basal, disolución de la membrana basal, locomoción, 7.-formación de colonia (sitio secundario), 8.-evasión de la resistencia del huésped y resistencia a la terapia.

Las células tumorales circulantes utilizan una variedad de medios para detenerse en el órgano blanco, en donde inician las colonias metastásicas. Aproximadamente el 80% de las células tumorales circulantes son únicas, y se adhieren directamente a la superficie endotelial. La agrupación de células tumorales circulantes ó la agregación de las células tumorales, con leucocitos, fibrina, plaquetas, pueden directamente embolizar en las vénulas precapilares por impactación mecánica. Las células tumorales adheridas en el endotelio de vénula ó capilares rápidamente (1 a 4 hrs), inducen la retracción activa de las células endoteliales (3,15,11). Las células tumorales entonces se adhieren avidamente en la membrana basal expuesta, una vez que la célula tumoral se ha adherido, la célula endotelial adyacente se extiende sobre la célula tumoral y lo separa de la sangre circulante. La disolución local de la membrana basal ocurre en asociación con los pseudopodos de las células tumorales que atraviezan la membrana basal, las células tumorales pueden permanecer estacionarias en lecho vascular por 2 a 3 semanas. Para que se lleve a cabo la cascada metastásica de las células tumorales, deben resistir las defensas del huésped, aunque la antigenicidad específica para cada tumor no es del todo claro en el control de las metástasis(3, 5, 12).

Las células "killer" naturales son importantes en controlar la población de células tumorales heterogéneas. Y por tanto son fundamentales en el control de la actividad tumoral metastásica.

La distribución de las metástasis varía ampliamente, dependiendo sobre el tipo histológico y la localización anatómica del tumor primario, aunque algunos mencionan que esta en relación al primer lecho vascular que encuentran las células tumorales circulantes, pero es conocido también que existen tumores primarios que tienen mayor predilección sobre algunos órganos en relación a otros del cuerpo. Un ejemplo incluye los sarcomas que es más frecuente que den metástasis a pulmón, el Ca. de pulmón y el Ca. de mama ha cerebro y los tumores de colon y recto se diseminan hacia hígado. Sin embargo muchos sitios de metástasis no pueden predecirse, únicamente por consideraciones anatómicas y más bien está en relación al trofismo del órgano. Por ejemplo el carcinoma de células claras del riñón metastatiza a hueso y tiroides, melanoma ocular a hígado.

El mecanismo teórico para el trofismo del órgano incluye los siguientes pasos (3,11):

- 1.- Las células tumorales se diseminan igual en todos los órganos, pero crecen específicamente en un órgano, esa preferencia puede ser inducida por factores de crecimiento local o de hormonas presentes en el órgano blanco para metástasis.
- 2.- Las células tumorales circulantes pueden adherirse preferencialmente en la superficie luminal endotelial, únicamente en el órgano blanco.

Esta hipótesis predice determinantes endoteliales específico del órgano. 3.- Las células tumorales circulantes pueden responder a factores solubles localizados difusamente en el órgano blanco. Tales factores pueden actuar en forma de quimiotaxis que atraen a la célula tumoral a extravasarse. Estos factores pueden ocasionar que las células circulantes se agregen y embolizen a diversos órganos blancos(1a).

Investigaciones en modelos animales indican que todos estos mecanismos juegan un papel en grado variable, dependiendo del tipo histológico de la neoplasia(3,11).

La motilidad celular es necesaria para las células tumorales que atraviesan por muchas fases en la compleja cascada de invasión. Tales fases pueden incluir la separación y subsecuente infiltración de las células del tumor primario dentro del tejido adyacente, la migración de la célula hacia el interior de la pared vascular (intravasación), y la extravasación de las células hacia sitios secundarios. La movilización de las células hacia barreras biológicas tales como: la membrana basal endotelial de la vasculatura puede bien ocurrir por medio de mecanismos quimiotácticos. Diversos compuestos como material derivado del complemento, proteínas de la colágena y ciertos compuestos de los tejidos conectivos, pueden actuar como factores quimiotácticos. Con estas consideraciones en mente y estimulados por estudios de Anzano et al;(13), demostraron factores de crecimiento autócrino para células neoplásicas, posiblemente las células puedan elaborar factores de motilidad autócrinas,

la acción de estas sustancias pueden en parte explicar ambos; el marcado carácter invasivo y la propiedad metastásica de las células neoplásicas malignas, estos factores pueden atraer células fibroblásticas del huésped, resultando el fenómeno de desmoplasia, característico de tumores invasivos. Las líneas celulares de melanoma y Ca. de mama, han mostrado in vitro que producen un material con su propia motilidad. El proceso de migración celular indudablemente requiere adherencia y separación, que da como resultado tracción y propulsión, el factor de motilidad autócrina (AMF), ha revelado una función importante en la producción de pseudópodos en las células neoplásicas necesarias para invasión tumoral y el potencial metastásico de las neoplasias. La genética molecular de las metástasis en modelos experimentales, han demostrado que algunas clases de oncogenes le dan el fenotipo de metastásico a algunas neoplasias. Por ejemplo en el Ca. de Vejiga, el oncogen H-ras está en relación con la capacidad metastásica de la célula tumoral, los oncogenes HER-2/neu con el Ca. de mama, los oncogenes C-myc y N-myc (14,15) con Ca. de Pulmón. Estas son algunas de las familias de oncogenes que en forma específica se ha demostrado está relacionado con la capacidad metastásica de las neoplasias. Existen otras que se encuentran en varios tipos de neoplasias como los oncogenes (mos, raf, src), que por no ser específico su significancia es de poco valor.

Ha pesar de que en los últimos años los avances en biología molecular han sido importantes, en el campo de la oncología, aún falta mucho por esclarecer, caracterizar el comportamiento biológico de los tumores es una tarea difícil, más aún cuando los tumores están localizados en el sistema nervioso central como es el caso de las metástasis cerebrales.

TUMOR PRIMARIO

ONCOGENES

Ca. de Vejiga

H-ras

Ca. mama

HER-2/neu

Ca. Pulmón

C-myc. N-myc

Inespecifico

mos, raf, src

EPIDEMIOLOGIA

Las series más extensas con 122 pacientes (17) marcan las siguientes frecuencias.

TUMOR PRIMARIO	%
Ca. Pulmón	40%
Ca. Mama	51%
Melanoma	65%
Leucemia	48%
Tiroides	24%
Sarcoma, linfoma	22%
Tracto-urinario	21%
Cabeza y cuello	18%
Prostata	21%
Gastrointestinal y génital fem.	10-26%

En esta serie el CA. de mama y melanoma son los más frecuentes, sin embargo encontramos la experiencia de la clínica Mayo (17), con la siguiente frecuencia, que compara Metástasis Única y Metástasis Múltiple.

METS SNC	UNICO	MULTIPLE
CA. Pulmón	46%	54%
Melanoma	41%	59%
Desconocido	32%	68%
CA. mama	56%	44%
Pelvis-Abdómen	69%	31%

Las medianas de tiempo y aparición de la Metástasis entre el diagnóstico primario y el diagnóstico de Ca. Metástasico son: el más corto tiene una media de 11 meses y corresponde al Ca. de Pulmón y de 51 meses para Ca. de mama. Otro Ca. como de Testículo, Melanoma, Renal, Fluctuan entre 20-36 meses.(16).

Otro punto a considerar es el tratamiento del tumor primario, cuando el diagnóstico se realiza lo más temprano posible, la terapéutica es oportuna y el tumor se encuentra localizado, lo cual disminuye en forma considerable la frecuencia de metástasis (16). Sin embargo otros autores consideran que algunos tumores como el Melanoma y el Ca. de mama, no cumplen con estos parámetros, ya que hacen metástasis muy tempranas, incluso cuando el tumor es demasiado pequeño. Por este comportamiento de algunos tumores se considera que la invasividad del tumor y el carácter de agresividad y vascularización temprana están en relación al potencial metastásico del tumor (1,9). Al parecer influyen muchos factores que determina el potencial de metástasis del tumor primario:

aspectos que ya fueron comentados en el apartado de Biología Molecular.

La Sociedad Americana de Cancerología en 1986, publicó la incidencia de metástasis intracraneal y a cerebro (parénquima), correlacionando porcentaje con números de pacientes y defunciones. Esta comparación estima que 10,200 pacientes fallecieron de tumor primario del SNC durante 1986 y 124,000 pacientes fallecieron de metástasis intracraneal de estos últimos 82,000 correspondieron a parénquima cerebral (1a). Estas consideraciones estadísticas ilustran la magnitud del problema del cáncer metastásico en el campo de la Neuro-Oncología (1,20).

Frecuencia y número de casos estimados de Mets intracraneal y parénquima cerebral. (Estados Unidos)

TUMOR PRIMARIO	Defunciones	D E F U N C I O N E S			
		Mets. Intracraneal		Mets. Encefalo	
Tumor primario		Frec.	No.	Frec.	No.
Pulmón	130,000	41%	53,000	35%	45,500
Tract. Gastrointestinal	84,000	8%	6,500	6%	5,000
Mama	40,000	51%	20,500	21%	8,500
Higado-pancreas	36,000	6%	2,000	5%	2,000
Prostata	26,000	17%	4,000	6%	1,500
Genital femenino	22,000	7%	1,500	2%	500
Tract. urinario	20,000	21%	4,000	17%	3,500
Leucemia	17,000	48%	8,000	8%	1,500
Linfoma	15,000	22%	3,000	5%	500
Cabeza y cuello	13,000	18%	2,500	7%	1,000
Melanoma	6,000	65%	4,000	49%	3,000
Sarcoma	4,000	22%	800	15%	600
Tiroides	2,000	24%	240	17%	170
Otros	57,000	25%	14,000	16%	9,000
TOTALES	472,000		124,000		82,000

Frec. Frecuencia Trac. Tracto..is2

Ya hemos enfatizado que la invasividad del tumor, el crecimiento, la agresividad y vascularización influyen en el potencial metastásico de los tumores primarios, características que no se cumplen en el Ca. de tubo digestivo, sobre todo el de colon, de ahí una baja incidencia en mets. cerebrales (1,20).

CARACTERISTICAS DE LA METASTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO

La distribución de las Mets. en las diversas regiones del sistema nervioso central (17) es la siguiente.

SITIOS	%
Frontal	21%
Parietal	19%
Parietal-Temporal	19%
Cerebelo	15%
Temporal	10.5%
Occipital	5.5%
Frontal-Temporal	7%
Occipital-Temporal	3%
Columna vertebral	1-2%
A hueso cráneo	27%
Tallo cerebral	13%
Meningeo	-1%

Las metástasis a hueso de cráneo generalmente están acompañadas con metástasis a otros sitios del sistema nervioso central o bien la columna vertebral. La carcinomatosis meníngea se considera que es secundaria a las metástasis de la fosa posterior o mejor dicho una complicación de ésta. El 70% de las Mets. son supratentoriales y el 30% infratentoriales. El 60% de las Mets. de fosa posterior se origina de primario en pelvis (prostata, útero) solamente el 10% proceden del primario en otros sitios (17). El 48% de las Mets se encuentra localizada en el hemisferio derecho 46% en el izquierdo y el 6% lo refieren como central (17,19,20).

Algunos han relacionado la frecuencia de las Mets. en diversas áreas del sistema nervioso central con el flujo sanguíneo de cada zona, a mayor flujo sanguíneo mayor frecuencia de metástasis (17). Esto se demuestra en las zonas limítrofes de cada región del SNC tienen una frecuencia mayor de metástasis (29%).

En relación al número de Metástasis el 50% son únicas y el 50% restante son múltiples (17), series diversas le dan a la metástasis múltiple una mayor frecuencia pero que fluctúan entre 50-60% (17,20).

Las metástasis derales y óseas son más comunes en pacientes con carcinoma de mama y próstata, seguido por el neuroblastoma y linfoma (20). Postner y Chernik reportan una incidencia del 9% en autopsias, localizados solamente en la duramadre 4% (21). Las Mets. derales dentro del cráneo generalmente no penetran a la dura y producen un déficit neurológico por compresión, el dolor

es producido por el efecto compresivo, lo mismo que puede involucrar diversos pares craneales, senos venosos y ocasionalmente el encéfalo.

La mayoría de estas mets. son radiosensibles y la cirugía es infrecuente, solamente en caso de severa compresión o cuando no puede ser distinguido de tumor primario de cráneo o dural por estudios radiológicos. Las metástasis localizadas en la superficie interna de la dura puede ocasionar hematoma subdural que requieren evacuación quirúrgica (20).

Las mets. a la glándula hipófisis es rara, ocurre en el 6% de los pacientes con cáncer en general y en el 20% de Ca. mama (22).

Las metástasis a leptomeninges, la mayoría de las veces es una complicación de tumores sólidos, leucemias, y se diseminan hacia espacio subaracnoidea y sistema ventricular, a través del líquido cefalorraquídeo (LCR), ocasionando meningitis carcinomatosa, que puede producir bloqueo de la circulación a nivel espinal con la hidrocefalia consecuente (20,21).

La invasión inicial de la Leptomeninges por el tumor es mas frecuente, resultando de mets. óseas, pero puede resultar de extensión directa de metástasis cerebral existente. La carcinomatosis meníngea puede ser secundaria a cualquier neoplasia maligna. Se encontró en el 8% de los pacientes que fallecieron de cáncer sistémico (21). Esta complicación ocurre con mayor frecuencia en los tumores siguientes (23).

CARCINOMATOSIS MENINGEA

Primario	%
Mama	22-64%
Pulmón	10-41%
Melanoma	10-19%
Gastrointestinal	1-6 %
Genitourinario	1-4 %

La sobrevida es pobre, se estima en promedio de 2 a 3 meses, las leucemias son las que tienen la mayor sobrevida y menor para el melanoma, sarcomas y Ca. pulmón (21,23).

SOBREVIDA DE PACIENTES CON CARCINOMATOSIS MENINGEA

Tumor Primario	No. Pacientes	Mediana meses	Sobrevida 1 año (%)
Pulmón	45	2.0	7%
Melanoma	18	2.7	11%
Mama	88	3.2	10%
Otros tumores sólidos	16	2.3	13%
Linfoma	67	3.4	15%
Leucemias, linfocí- tica aguda	63	10.0	43%
Otras leucemias	16	4.8	31%

SIGNOS Y SINTOMAS

Las metástasis cerebrales no presenta síntomas o signos que permiten diferenciar de otras masas intracraneales. El diagnóstico presuntivo de metástasis cerebral, puede ser hecho sobre un grupo de pacientes con historia de cáncer en otros sitios. El rápido crecimiento y la frecuente multiplicación de la neoplasia metastásica, contribuyen de manera determinante en la formación de edema importante, que se extiende alrededor del tumor, produciendo compresión y aumento de la presión intracraneana (20), esto explica el porqué la cefalea es el síntoma inicial en el 50% de los pacientes, la náusea, el déficit motor y el vómito son manifestaciones menos frecuentes de hipertensión intracraneana. El papiledema se observa en el 10% de los pacientes. La hemiparesia, es el signo más frecuente, se observa en el 40% de los pacientes. La frecuente localización subcortical de las metástasis cerebrales, son responsables de las crisis convulsivas, más frecuentemente focal que ocurre como síntoma inicial en el 15 a 20% de los pacientes, cuando las metástasis son múltiples, la incidencia de crisis es alta, alcanzando un porcentaje similar al déficit motor ó incluso al de hipertensión intracraneana (20). El déficit neurológico permanente es por destrucción tisular secundario a invasión del tumor; hemorragia intra ó peritumoral o necrosis del tumor, esta complicación ocurre en el 10% de los pacientes (19).

SINTOMAS Y SIGNOS

Cefalea	50%
Hemi-monoparesia	30-40%
Crisis convulsivas	15-20%
Papiledema	10%
Nauseas-Vómitos	10%
Déficit cognitivo	10%

En los pacientes con carcinomatosis meníngea, la cefalea y el déficit cognitivo son los más frecuentes, otros síntomas y signos incluye náuseas, vómito, papiledema, crisis y déficit motor y sensitivo (19,20). Aunque cualquiera de los nervios craneales, pueden ser afectados (único o múltiples), los oculomotores son los más frecuentemente involucrados, seguido por compromiso del nervio facial y el auditivo, pérdida visual (II), dolor facial (V), disfagia y disfonía (IX-X) (19,23). Las metástasis que afectan los nervios espinales, es frecuente que ocasionen un síndrome de neurona motora inferior, con pérdida de la sensibilidad e incontinencia de esfínteres vesical y rectal (23).

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La sospecha diagnóstica se establece en base a la historia de cáncer primario en cualquier otro sitio, cuando no se cuenta con este dato, la edad del paciente mayor de 50 años, el sexo, tiempo de evolución (3 meses o menos), datos clínicos sugestivos de hipertensión intracraneana, cefalea como síntoma principal, déficit motor o presencia de crisis, principalmente focal. Los estudios de imagen en la era actual son de suma importancia en el diagnóstico, la moderna Tomografía Axial Computarizada (TAC), permite la detección de lesiones tan pequeñas como de 3 a 5 mm. La imagen por Resonancia Magnética (IRM), es de mayor definición que la TAC y nos permite detectar metástasis minutas no vistas por la tomografía.

Las mets. cerebrales típicamente son vistas como una masa esférica, localizada en la periferia, con extenso edema en la materia blanca circundante, la mayoría son hipo o isodenso, el 90% muestran captación del medio de contraste, la captación es generalmente uniforme en lesiones pequeñas (1 cm o menos), las mets. de mayor tamaño, en su centro es irregular y no captan el material de contraste por presencia de necrosis. Los mets. de pulmón de células escamosas ó de tiroides, frecuentemente son quísticas y con el material de contraste forman imagen en forma de anillo, que es imposible de diferenciar de abacoso cerebral o de tumor quístico primario sin diagnóstico histológico,

hemorragias agudas dentro o alrededor del tumor, oscurecen la presencia del nódulo tumoral. Las mets. a hueso deben diferenciarse con meningiomas o sarcomas ostiogénicos primarios, aunque en el caso de los meningiomas, la captación del medio de contraste es homogéneo, la angiografía ayuda a esclarecer el problema. Algunos autores recomiendan realizar cortes tardíos con doble dosis de material de contraste, se logra demostrar lesiones no encontradas en la tomografía convencionales en un 15%.

La IRM es el estudio de mayor definición que la TAC de cráneo, logra demostrar mets. muy pequeños que no son observados en tomografías, y con la administración de gadolínico, nos permite esclarecer el diagnóstico de manera más precisa y temprana (19). Las Rx. de cráneo y el gammagrama óseo son útiles en mets. óseas ó bien cuando se desea saber si existe extensión del tumor del parénquima hacia el hueso.

TRATAMIENTO

Los corticoesteroides han demostrado beneficio considerable, son altamente efectivo en la reducción del edema en la materia blanca circundante que es la mayor causa del déficit neurológico en estos pacientes, y también disminuye el edema asociado con trauma quirúrgico, radioterapia y quimioterapia (19). Desafortunadamente la mejoría clínica no influye en la sobrevida de los pacientes, mejora la calidad de vida en forma transitoria (19), se recomienda una dosis inicial de 10mg seguido de 4 mg cada 6 horas por 3 días, con reducción progresiva en término de 2 a 3 semanas (16,17,23), en casos especiales puede darse por 30 días; períodos prolongados no son recomendables, por los efectos colaterales que incluye miopatía, diabetes, osteoporosis, sangrado del tubo digestivo, infecciones por gérmenes oportunistas (19).

CIRUGIA

El Centro Oncológico Memorial Sloan-Kettering, tiene la serie más grande de 226 pacientes que comprenden de (1976-1985) (17,19), de pacientes con metástasis única al sistema nervioso central, tratados quirúrgicamente. La sobrevida a un 1 año en 103 pacientes fué de (46%), y más de 2 años en 36 pacientes fué de (16%). Todos los pacientes tenían metástasis únicamente al sistema nervioso central.

En el mismo Centro Oncológico otro estudio realizado en término de cinco años de (1978-1982), agrupa los pacientes en base al Karnofsky en 3 grados:

Grado I	Karnofsky de 80 o más
Grado II	Karnofsky de 50 - 70
Grado III	Karnofsky de (-50)

De los 125 pacientes estudiados con tratamiento quirúrgico de la metástasis, 119 pacientes tenían metástasis única y los 6 restantes tenían 2 metástasis. 31 pacientes recibieron radioterapia previo a la cirugía, 81 después de la cirugía y en 13 pacientes no recibieron radioterapia.

Ocho pacientes (6%) fallecieron dentro de los primeros 30 días, después de la cirugía y se considero secundario al procedimiento quirúrgico(18).

El Karnofsky mejoró en los tres grupos, en el primer mes de sobrevida y no encontraron diferencia significativa entre uno y otro grupo, a mayor sobrevida el Karnofsky también disminuye pero se mantiene con mejor Karnofsky los del grupo I (20).

RADIOTERAPIA

La radioterapia como tratamiento único no constituye una terapéutica adecuada, la sobrevida estimada es de 3 a 6 meses en mets. Única (19,20). La mayoría de los autores están de acuerdo que la radioterapia alarga la sobrevida, cuando va acompañada de cirugía. Generalmente primero se realiza cirugía, aunque algunos prefieren radioterapia primero seguido de cirugía, esta secuencia en el tratamiento está sujeto a las características de la metástasis (19,25). La cantidad de centigrey (CGy) que debe aplicarse es de 3,000 a 4,000 (25,26), con un promedio de 3,600 cgy, la cantidad por dosis es de 200-300 cgy, a cráneo total (19) e incluso dosis menores (180cgy) en el caso de 2 a 3 mets. han demostrado buen resultado (19). Dosis mayores diarias a 300 cgy y dosis total mayor a 5,000, no han demostrado mejores resultados, en cambio se ha asociado con mayor déficit cognitivo e incluso con síndrome demencial (25,24). Se observa una recurrencia del 8 al 12% cuando la radioterapia es seguida a la resección quirúrgica y en un 22 a 46% con tratamiento quirúrgico únicamente (28,29). La sobrevida media para los tres grupos fué de 12 meses; 25% de estos pacientes tuvieron una sobrevida de dos años, y 12% con sobrevida de 5 ó más años (30,31).

La sobrevida en grupo I, fué de 22 meses

grupo II fue de 10 meses

grupo III fue de 6 meses.

Estos resultados, los autores lo asocian que el déficit neurológico está relacionado con el tamaño del tumor, que hace difícil de extirpar totalmente y ocasiona baja respuesta a la radioterapia por mayor volumen total. Los pacientes con mets.únicas a SNC.. tiene una mayor sobrevida (20-24meses), que los pacientes con mets.sistémicas(6 meses), (19,32,34).

Los Ca.de piel (melanoma), y primario desconocido tienen mal pronóstico y menor sobrevida(17). Las metástasis infratentoriales también se encuentran dentro del grupo de menor sobrevida en relación a los supratentoriales(17,18,38).

En los casos de recurrencia, dosis altas de radiaciones han demostrado ser un tratamiento paliativo adecuado. A esta forma de tratamiento se le conoce como cuchillo gamma (Gamma Knife), consiste en la aplicación de dosis elevadas de radiaciones (70Gy) a campo local central y de 25Gy periférico, han mostrado en caso de mets .únicas desaparición del tumor en término de 2 a 4 meses, corroborado por tomografía de cráneo, y una sobrevida media de 11 meses posterior al tratamiento(33).

Otro método terapéutico en caso de recurrencia es la braquiterapia, que consiste en la aplicación de radiaciones en forma directa y constante a través de una cánula, en una area localizada del tumor por un tiempo determinado. Es recomendable pasar una dosis de 50 rads por hora en un tiempo de 4 a 6 días(35,36,37).

El tratamiento de la carcinomatosis meníngea es con radioterapia a dosis total de 30 a 30 Gy en 10 a 15 fracciones a cráneo total. La radiación al eje cráneo-espinal, no es recomendable, excepto para infiltración leucémica, por el efecto mielosupresor que puede sumarse a la quimioterapia del primario. Debe acompañar a la radioterapia, la aplicación de metotrexato intratecal a dosis de 12 a 20 mg 2 veces a la semana, hasta que el líquido cefalorraquídeo mejore, posteriormente se continuará la misma dosis pero a intervalos mayores (23,39,40).

En resumen el tratamiento de las metástasis al Sistema Nervioso Central es con corticosteroides para disminuir el edema, cirugía en los casos de metástasis únicas, radioterapia a dosis total de 3000 a 4000 Cgy, en fracciones de 200 a 300 cgy a cráneo total. en casos de recidiva tumoral aplicar cuchillo gamma (Gamma Knife), a dosis de 7000 cgy en el centro del tumor y 2500 en la periferia de la neoplasia, ó bien braquiterapia a dosis de 50 rads por hora durante 3 a 4 días.

MATERIAL Y METODO

Estudio retrospectivo realizado en forma conjunta entre el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, que consiste en la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de metástasis al sistema nervioso central, en el tiempo comprendido de 1985-1990 (6 años). En virtud de no existir estudios previos, la población a analizar no se encontraba localizada, se procedió a revisar las solicitudes de radiología (TAC de Cráneo), con sospecha diagnóstica de metástasis (Mets.); posteriormente se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmado.

El protocolo de evaluación de expedientes (Anexo 1), consistió en: nombre, edad, sexo, no. de expediente, diagnóstico de tumor primario, así como la fecha del síntoma inicial en busca de establecer parámetros pronósticos entre el tiempo que transcurre entre el primer síntoma y el diagnóstico. Estos dos últimos datos también se buscaron en las mets. del SNC. para ver si existe correlación entre el primer síntoma y el diagnóstico con la sobrevida. Se investigó el Karnofsky inicial como parámetro de las condiciones en que acudió el paciente, y analizar si influye en la respuesta al tratamiento y en la sobrevida (Anexo 2). Posterior al tratamiento se aplicó nuevamente la escala de Karnofsky a los 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. De esta forma nos permite analizar la calidad de vida del

paciente durante el tiempo de sobrevida (Anexo 2). Se investigó también el número de metástasis al cerebro, su distribución topográfica, así como el grado de edema. Este último se clasificó en 3 grados: grado I (leve), grado II (moderado), grado III (severo).

Grado I = edema peritumoral.

Grado II = edema localizado en el hemisferio del sitio de la mets. sin efecto de masa.

Grado III = edema severo que involucra ambos hemisferios, desplazamiento la línea media y con efecto de masa

En relación al tratamiento se dividió en médico, quirúrgico, radioterapia y quimioterapia, analizamos el porcentaje de pacientes que recibieron las 4 formas de tratamiento, los que recibieron 3, aquellos que recibieron 2 formas de tratamiento y los que recibieron una forma de tratamiento o ningún tipo de tratamiento, y a su vez buscar correlación con la sobrevida, ó con la calidad de vida, también se investigó el número de pacientes fallecidos, número de casos perdidos, altas por máximo beneficio, altas voluntarias, para graficar la sobrevida de los pacientes con curvas actuariales de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se hizo con análisis de varianza, aplicando la prueba estadística de Kruskal-Wallis, que es equivalente a la chi-cuadrada, y con prueba de Fisher, considerándose significativo si la p es menor de 0.05.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Todos los pacientes con tumor primario extracraneal y metástasis al SNC, demostrado por TAC de cráneo.
- 2.- Pacientes con metástasis al SNC, sin evidencia de tumor primario; corroborando por TAC de cráneo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes con expedientes incompletos.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de metástasis, sustentado únicamente en bases clínicas y no contaban con TAC de cráneo.
- 3.- Pacientes con tumor de cuello ò cara con extensión a cavidad craneal.

RESULTADOS

Se revisaron 580 TAC de cráneo, con sospecha diagnóstica de metástasis al Sistema Nervioso Central (SNC), confirmándose el diagnóstico en 158 pacientes (índice de acierto de 26.8 %).

De los 158 pacientes incluidos, 6 se excluyeron por tener expedientes incompletos, 2 pacientes se excluyeron por elaborarse el diagnóstico final de tumor primario del Sistema Nervioso.

De los 150 pacientes incluidos en el estudio, 52 fueron del sexo masculino y 98 mujeres, el promedio de edad fué de 47 años, con un mínimo de 16 años y un máximo de 76. El promedio de edad para el sexo masculino fué de 48 años, y para el femenino de 47 años (Anexo 3).

El tumor primario con mayor frecuencia de metástasis al SNC, fué para el Ca. de mama (47%), seguido en orden decreciente por el Ca. de pulmón (14%), Ca. de testículo (9.3%), Ca. primario desconocido (5.3%), melanoma (5.3%), Ca. renal (4.0%), Ca. de tiroides (2.0%), sarcomas, Ca. de faringe, Ca. de próstata y coriocarcinoma uterino (1.3%), linforma polimorfo, Ca. de colon, leucemia linfoblástica, mieloma múltiple, Ca. de lengua, y Ca. de vejiga (0.6%), (Anexo 4).

Observamos que el Ca. de mama es el más frecuente seguido por el Ca. pulmonar, testículo, primario desconocido y melanoma. En las diversas series publicadas colocan al melanoma en el tercer sitio, por debajo del Ca. de mama y pulmón (17,20).

Esta diferencia encontrada en nuestro resultado en el cual el Ca. de testículo, ocupa el tercer lugar, creemos que está en relación con el buen funcionamiento de la clínica de tumores germinales, a la población joven que acude al Instituto Nacional de Cancerología, por ser éste un Centro de concentración nacional. (Anexo 5).

Con respecto al cuadro clínico, hemos comentado previamente que no existe un síntoma específico que nos haga pensar en metástasis cerebral, la sospecha diagnóstica se hace en pacientes que tienen factores de riesgo, como tumor primario, tabaquismo, criptorquidia, etc.

Los signos y síntomas que encontramos, en esta serie de 150 pacientes, están en relación al síndrome de hipertensión intracranéana, ocupando la cefalea el primer sitio (46%), y las crisis convulsivas generalizadas (cctcg), comparten con el déficit motor (hemiparesia), el segundo lugar (10%), éstos signos clínicos son reflejos del carácter agresivo e invasivo del tumor, el vértigo se presentó en un 8%, éste síntoma es significativo de la baja frecuencia de las metástasis a fosa posterior. Las crisis parciales motoras se observaron en un 4.6%. Los datos focales son los que hacen al clínico pensar en una probable neoplasia, como podemos ver la frecuencia de presentación de estos síntomas ó signos, es baja. Esto hace que el diagnóstico de metástasis cerebral sea más sombrío, (Anexo 6).

El porcentaje de los síntomas y signos encontrados en nuestro estudio con lo referido en la literatura son similares (19,20). Se refiere el predominio de la cefalea como dato cardinal de hipertensión endocraneana (50%), seguido por el déficit motor (30-40%), y las cctcg ocupan el 15%. Resultados con las mismas características fueron encontrados en el presente estudio (Anexo 7).

Las metástasis en el Sistema Nervioso Central se clasifican en base al número, en únicas y múltiples, generalmente la incidencia es similar para ambas (50%), aunque algunos autores colocan a las mets. múltiples ligeramente más frecuente que las únicas, (50-60%), (17,18).

Nosotros encontramos una frecuencia de 47.2%, para metástasis única, 37% para mets. múltiple a parénquima cerebral, 13% correspondió a las mets. múltiples a hueso de cráneo, la carcinomatosis meníngea ocupó el 1.0%. Nuestro estudio no se orientó a buscar metástasis óseas y/o carcinomatosis meníngea.

Muchos autores consideran que las mets. a hueso de cráneo están acompañadas con mets. en otros sitios del Sistema Nervioso Central, y estiman que como mets. localizada únicamente a hueso su frecuencia es baja, (10% ó menos), (17,18). En nuestros pacientes ocupó el 13%, ligeramente superior a lo esperado; creemos que esta discreta diferencia está en relación a la mayor frecuencia del Ca. de mama.

La carcinomatosis meníngea tuvo una frecuencia del 1.0% en nuestra serie, frecuencia similares han sido publicadas por diversos

autores (23), nuestros resultados corroboran la baja incidencia de esta forma de metástasis. (Anexo 8).

La distribución de las metástasis únicas en las diversas regiones del SNC, en orden decreciente es frontal, parietal, temporal, occipital, cerebelo, tallo cerebral, columna vertebral. (17).

La incidencia que encontramos corresponde al lóbulo parietal 15%, frontal 12%, temporal 7%, occipital 5%, vermis 4%, cerebelo 2%, paraventricular 1.0%, intraselar y núcleos grises 0.6%. A pesar de que encontramos una mayor frecuencia para el lóbulo parietal en relación al frontal, esta diferencia no demostró ser significativa, el resto de las metástasis presentaron la frecuencia esperada, (Anexo 9,10).

A continuación analizaremos la distribución de las metástasis en los 5 tumores primarios más frecuentes, encontrados en el presente estudio:

Ca. de mama: Las metástasis únicas a parénquima cerebral fueron las más frecuentes, (39.5%), las mets. múltiples a parénquima ocupó el 36.6%, las metástasis múltiples a hueso de cráneo, ocuparon el 21.1%, las frontales y parietales se encontraron en el 9.5%, respectivamente, en el vermis ocuparon el 7%, localizadas en el lóbulo temporal 4.2%, a nivel occipital y cerebelo 2.8%, la carcinomatosis meníngea ocupó el 2.8%, las mets. paraventricular e intraselar se encontraron en el 1.4%.

La diferencia entre metástasis únicas y múltiples a parénquima cerebral no es significativo.

Es conocido que el Ca. de mama tiene una alta frecuencia de metástasis a hueso (17), y a ésto se debe que sea el tumor más frecuente de ocasionar carcinomatosis meníngea por diseminación contigua (23). En nuestra serie de 150 pacientes también ocupó el 1er. lugar en producir carcinomatosis meníngea, los dos casos encontrados correspondieron a este tumor primario. (Anexo 11).

Ca. de pulmón: Las metástasis múltiples fueron las más frecuentes (59%), las mets. parietales se observaron en el 22.7%, el lóbulo frontal ocupó el 9%, los lóbulos temporales y occipitales 4.5%, respectivamente. Nuevamente observamos que las mets. múltiples a parénquima cerebral ocuparon la mayor frecuencia en relación a las mets. únicas (41%), y no existe en forma significativa predilección por algún lóbulo del cerebro. (Anexo 12).

En los tumores de testículo, la mayor frecuencia fué las metástasis únicas (78.5%), y para las metástasis múltiples (21.5%), y no existe predilección por alguna región del cerebro. Anexo 13).

Melanoma Maligno: Las metástasis múltiples a parénquima cerebral se encontraron en un (37.5%), las metástasis únicas ocuparon el (50%), y se observó en un (12.5%) metástasis múltiples a hueso de cráneo. A pesar de las mets. únicas fueron más frecuentes por ser pocos casos (2 de un total de 8), no fué estadísticamente significativo, este tumor es el 3ero en frecuencia para ocasionar carcinomatosis meníngea, a pesar de lo anterior no tuvimos ningún caso con esta complicación, y solamente un paciente (12.5%), presentó metástasis a hueso que por su relación estrecha con el cráneo puede invadir las meninges. Es de mencionar que la búsqueda

clínica de carcinomatosis meníngea es poco frecuente y en ocasiones no sospechada lo que explica la carencia de esta entidad en nuestra serie. (Anexo 13).

Ca. primario desconocido: Se observó metástasis múltiple en el 62.5%, las mets. únicas ocuparon el 37.5%, en este tipo de tumor observamos que las mets. únicas se encontraron en circulación posterior, sabemos que las metástasis en general son más frecuentes en circulación anterior que posterior, ésto está en relación al mayor flujo sanguíneo de la parte anterior del encéfalo (17,18).

Los resultados que encontramos son inverso a lo publicado, creemos que esta discrepancia está en relación a que el tumor primario es desconocido.

Los tumores primarios localizados en abdomen y pelvis dan metástasis con mayor frecuencia a fosa posterior, en un 60 a 80% (17), solamente en un 10 a 15% proceden de tumor primario en otro sitio. En nuestra serie al analizar el Ca. de próstata, el CA. CU, coriocarcinoma uterino, Ca. de vejiga, Ca. de testículo, Ca. gastrointestinal, no encontramos esta correlación. Creemos que la no concordancia de nuestros resultados con la literatura internacional está en relación a que el número de pacientes con estas neoplasias fué baja, (20%), a excepción del Ca. de testículo que se encontró con 9.3% de frecuencia, ocupando éste último el 50% de los tumores primarios de pelvis y abdomen, siendo menos agresivos que otros (Ca. CU, coriocarcinoma).

Cuando describimos material y métodos, mencionamos que el edema cerebral lo valoramos en 3 grados de acuerdo a su severidad. De los 150 pacientes estudiados, 103 tuvieron edema grado III, 34 con edema grado II y 13 pacientes presentaron edema grado I.

Los pacientes con edema grado I tuvieron una sobrevida de 226 días, los que tuvieron edema grado II la sobrevida fue de 212 días y los pacientes con edema grado III con sobrevida de 166 días. A pesar de observar que los pacientes con edema grado III, tienen menor sobrevida que los que tienen edema grado II y I. Los pacientes con grado II menos que los de grado I.

El análisis estadístico no fue significativo $p > 0.05$ para sobrevida a largo plazo (mayor de 6 meses), pero si encontramos correlación con la sobrevida a corto plazo (3 meses), ya que el 50% de los pacientes fallecidos y/o perdidos de vista tenían edema grado III. Tampoco existió correlación con el número de metástasis, únicamente las mets. a hueso de cráneo se correlaciono con edema grado I, $p < 0.005$, y las mets. oseas tienen mayor sobrevida que los mets. únicos ó múltiples a parénquima cerebral y que la carcinomatosis meníngea. Datos que mencionaremos posteriormente. Consideramos que la mayor sobrevida de las mets. óseas no está en relación al edema, si no más bien a la localización de la metástasis (hueso). El grado de edema III (severo), se asocia con Ca. de mama, Ca. pulmón y melanoma con válides estadística ($p < 0.005$), creemos que la agresividad del tumor esta en relación al grado de edema (Anexo 14).

A todos los pacientes se valoró la calidad de vida a su ingreso en base a la escala de Karnofsky que va de 100 a 10%, entre mayor es el porcentaje mejor es la calidad de vida.

De los 150 pacientes estudiados, 6 tuvieron un Karnofsky de 80%, 20 pacientes el Karnofsky fué de 70%, en 70 pacientes con Karnofsky de 60%, en 15 pacientes se calificó con Karnofsky de 50% y en 27 pacientes el Karnofsky fué 40%.

Al hacer el análisis estadístico encontramos que el Karnofsky no se correlaciono con el número de metástasis, tampoco con la localización de la metástasis, ni con el grado de edema; los pacientes con mets. sistémica, tuvieron menor Karnofsky con validez estadística ($P \leq 0.005$).

El Karnofsky postratamiento no se correlaciono con la supervivencia. Los pacientes con Karnofsky inicial de 70% ó mayor, mejoraron su Karnofsky postratamiento ó se mantuvieron con el mismo, pero sin validez estadística. Posterior al tratamiento de la metástasis, 73 pacientes tuvieron un Karnofsky igual o mayor de 70%, 35 pacientes con Karnofsky de 60% y en 34 pacientes tuvieron un Karnofsky de 50% o menos. Al evaluar el Karnofsky de los pacientes a los tres meses encontramos que 66 pacientes habían fallecido y/o perdidos de vista (Pdv), en los primeros 31 días. 15 pacientes con Karnofsky de 50 o menos, 17 pacientes con 60% y 44 pacientes con Karnofsky de igual o mayor a 70%. A los seis meses 24 pacientes habían fallecido, 11 pacientes tenían Karnofsky de 50% o menos, en 13 pacientes el Karnofsky fue de 60% y en 28 pacientes tenían Karnofsky de 70%.

A los nueve meses, 11 pacientes habían fallecido; tuvieron un Karnofsky de 50% ó menos 11 pacientes, 10 pacientes con Karnofsky de 60% y en 20 pacientes el Karnofsky fue de igual ó mayor de 70%. A los doce meses 10 pacientes más habían desaparecido, 11 pacientes presentaban un Karnofsky igual o menor de 50%, 10 pacientes con Karnofsky de 60%, y en otros 10 pacientes el Karnofsky fue de igual o mayor de 70%. Al tratar de correlacionar el Karnofsky y la sobrevida encontramos que el Karnofsky post-tratamiento no es indicativo de mejoría y tampoco es útil para pronóstico de sobrevida ya que encontramos que 66 pacientes (52%) desaparecieron en los primeros 31 días post-tratamiento. Esto indica que pacientes con Karnofsky post-tratamiento de 60%, de igual o mayor del 70% se deterioraron, que incluso fallecieron. Sin embargo observamos que pacientes con Karnofsky de 60% ó más después de los seis meses tienen una sobrevida pronóstica de 459 días. Lo anterior demuestra que a mayor tiempo de sobrevida el Karnofsky guarda mayor relación con la calidad de vida del paciente. A mayor Karnofsky mayor probabilidad de sobrevida. (anexo 15).

Nuestros resultados son similares a lo encontrado en el centro oncológico de Nueva York (Sloan-Ketterring), ellos encontraron que el Karnofsky post-tratamiento no es indicativo de mejoría y tampoco guarda relación con la sobrevida.

En relación al tratamiento de los 150 pacientes estudiados, 128 recibieron radioterapia (85.3%), 6 pacientes se le realizó cirugía (4%), 2 pacientes se les administro quimioterapia intra

arterial (1.3%), con carboplatino y carmustina, 2 pacientes (1.3%) recibieron quimioterapia intratecal a base de metrotexate estos dos últimos pacientes cursaron con carcinomatosis meníngea.

Dividimos a los pacientes en cinco grupos, con la finalidad de buscar correlación la cantidad de radiación con la sobrevida.

En el grupo 1; pacientes que recibieron 3,000 cc, a cráneo total (93 pacientes), 62%.

En el grupo 2; pacientes que recibieron más de 3,000 cc, (17 pacientes), 11.3%.

En el grupo 3; pacientes que recibieron menos de 3,000 cc, (12 pacientes), 8%.

En el grupo 4; pacientes que no recibieron radioterapia (22 pacientes). 14.6%.

En el grupo 5: pacientes que se les realizó cirugía, más radioterapia (6 pacientes), 4%.

En el grupo 1 la sobrevida fue en promedio 210 días .en el grupo 2 de 246 días, en el grupo 3 fue de 22 días y en el grupo 4 fue de 100 días. como puede observarse en el grupo 2 presenta la mayor sobrevida aunque el número es pequeño y al compararlo con el resto del grupo no existe correlación estadística, en el grupo 4 es mayor la sobrevida que en el grupo 3; resultado no esperado, ya que la mayoría de los pacientes que no recibieron radioterapia fue por considerado un estadio avanzado,

aunque desconocemos si los pacientes fallecieron a consecuencia de la metástasis cerebral ó bien por la neoplasia primaria, en el grupo 3, 8 pacientes (61.5%) abandonaron el tratamiento, y en

los 5 restantes cursaban con metástasis sistémica.

Los 6 pacientes que se les práctico cirugía recibieron radioterapia y tuvieron una sobrevida 240 días que no tuvo válidez estadística, los pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial tuvieron una sobrevida de 226 días, en un paciente la metástasis fue secundaria de Ca. de mama y el otro de Ca. de primario desconocido, tampoco encontramos significancia estadística con la sobrevida del resto del grupo, los dos pacientes con carcinomatosis meníngea fallecieron en los primeros 4 días. (Anexo 16).

Para analizar mejor la sobrevida de los pacientes, realizamos curvas actuariales de Kaplan-Meyer (anexo 17). En el grupo total de pacientes estudiados, encontramos; 58 defunciones, 72 perdidos de vista (PDV), 2 vivos. La sobrevida media fue de 227 días. (Anexo 18).

En los pacientes con metástasis al parénquima cerebral secundario al Ca. de mama encontramos 53 como total, 23 fallecieron, 29 pdv. y 1 vivo, con una sobrevida media de 328 días (Anexo 19).

En los pacientes con metástasis a hueso de cráneo secundario a Ca. de mama, encontramos un grupo de 16 pacientes; 4 fallecieron, 10 perdidos de vista y 2 vivos. La sobrevida media fue de 1085 días (Anexo 20).

14 Pacientes con Ca. testículo, 6 de los cuales fallecieron, 7 pdv. y uno se encuentra vivo. La sobrevida media fué de 240 días. (Anexo 21).

Los pacientes con melanoma fueron 8; 4 fallecieron y 4 pdv. Con

una sobrevida media de 224 días (Anexo 22).

8 pacientes fueron de Ca. primario desconocido, 4 de ellos fallecieron y 4 pdv. La sobrevida media fue de 327 días. (Anexo 23).

En lo que respecta al Ca. de Pulmón encontramos 22 pacientes, 10 fallecieron, 12 pdv. y la sobrevida media fué de 195 días. (Anexo 24).

Analizando la sobrevida de los pacientes estudiados, encontramos que la global es de 227 días, que incluye todos los tumores primarios. Tuvimos 58 defunciones, 72 pdv. y dos vivos. Es importante hacer notar que el 48% de los pacientes fueron perdidos de vista, que representa un alto índice de pacientes que se desconoce su evolución y por lo tanto no podemos valorar en forma satisfactoria la respuesta terapéutica y poder caracterizar en forma contundente el comportamiento biológico de las metástasis.

La sobrevida general de los pacientes estudiados fué de 7.5 meses, resultado que es similar a lo referido en la literatura (17,20), tiempo estimado de 7 a 8 meses, cifra que creemos poder mejorar siguiendo un protocolo de estudio en forma ordenada que incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia. Ya que pese al número bajo de pacientes operados (6 pacientes), la sobrevida de nuestros pacientes se encuentran en el rango esperado para pacientes con un programa de estudio y tratamiento que siguen el protocolo antes mencionado.

El grupo de pacientes con Ca. de mama tuvieron una sobrevida de 10.9 meses superior a la sobrevida general, esto nos demuestra

que la metástasis al sistema nervioso central procedentes del Ca. de mama tienen mejor pronóstico que las que proceden de cualquier otro tumor primario, no importando si las metástasis son únicas o múltiples.

Las metástasis a hueso de cráneo procedentes del Ca. de mama son las que tienen mejor sobrevida, en el presente estudio fué de 1085 días que equivalen a 3 años (51%), tiempo que rebasa lo referido en la literatura, ya que se estima la sobrevida a 3 años en un 15-25%, consideramos que lo anterior está en relación a la radioterapia aplicada en forma temprana.

El Ca. de testículo tuvo una sobrevida de 8 meses ligeramente superior a la población general pero que no tiene significancia estadística.

Para el melanoma la sobrevida media fue de 7.5 meses similar a la población general, aunque se refiere una menor sobrevida por ser un tumor de carácter muy agresivo. En nuestro estudio no pudimos corroborar esta diferencia. Lo mismo puede decirse para el Ca. primario desconocido que tuvo una sobrevida media de 7.5 meses similar al Ca. de mama, sobrevida no esperada para estos dos tumores. Es probable que lo anterior esta relacionado con un tratamiento temprano y no evidencia de metástasis a otro nivel.

Esto confirma una vez más que el edema cerebral no influye en la sobrevida, ya que ambas neoplasias, así como el Ca. de mama fueron los que tuvieron mayor grado de edema.

Por último el Ca. de pulmón fué el que tuvo la menor sobrevida (6.5 meses) que no tuvo diferencia significativa con la población

general estudiada.

En resumen el tratamiento ideal para estos pacientes consiste en radioterapia con un total de 3,000 ccy a cráneo total dividido en 10 fracciones, con cirugía previa a la radioterapia, apesar de que no encontramos significancia con la sobrevida consideramos necesario realizar primero cirugía en pacientes con metástasis únicas, la no significancia de la sobrevida en pacientes operados creemos que está en relación a que es un número muy pequeño y a que desconocemos si los pacientes fallecieron a consecuencia de la metástasis o bien secundario a la neoplasia primaria. La utilidad de la quimioterapia intra-arterial debe valorarse con estudios posteriores, ya que los enfermos incluidos fueron muy pocos (2 pacientes), además debe de evaluarse la administración de otros farmacos en relación al tipo del tumor primario. Esto obliga a realizar estudios prospectivos, que consideramos deben dividirse en 3 grupos; 1.- pacientes que reciban únicamente radioterapia. 2.- pacientes que reciban cirugía más radioterapia. 3.- pacientes que se les practique cirugía, radioterapia y quimioterapia. Para establecer en base a los resultados, factores pronósticos de sobrevida y definir la conducta terapéutica más adecuada.

(ANEXO 1)

PROTOCOLO METASTASIS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ EXPEDIENTE: _____

Dx. TUMOR PRIMARIO: _____ TMN

FECHA Dx. PRIMARIO: _____ FECHA 1er. SINTOMA: _____

Tx. TUMOR PRIMARIO: _____

(QX - RT - QT - Mixto)

FECHA 1er. SINTOMA NEUROLOGICO: _____ FECHA Dx. MTS: _____

IK - Dx. INICIAL: _____ N°. MTS: _____

SITIOS MTS: _____

GRADO DE EDEMA: 1, 2, 3, _____ TIEMPO ENTRE Dx. Y Tx. MTS: _____

CIRUGIA: _____

RT FRACCIONES: _____ cGy TOTAL: _____ CAMPO: _____

QT: _____ DOSIS: _____

IS POST-Tx: _____ ACLARACIONES: _____

Tx. MEDICO: _____

TIEMPO SOBREVIDA POST-Tx: _____

IK A 3 MESES: _____ IK A 6 MESES: _____

IK A 9 MESES: _____ IK A 12 MESES: _____

FECHA DCD: _____ NECROPSIA: _____

OBSERVACIONES: _____

(ANEXO 2)

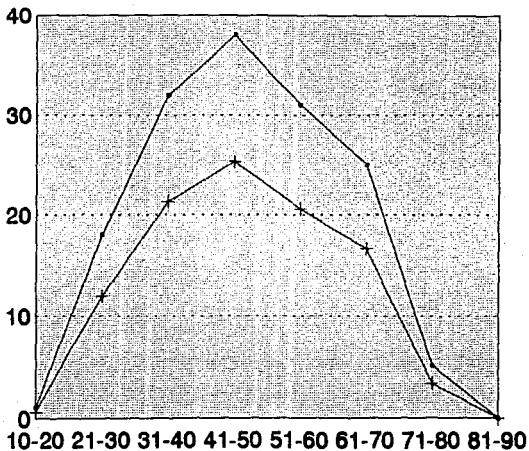
ESCALA DE KARNOFSKY

PUNTUACION	
100.	Normal. asintomático
90.	Actividad normal , con signos y síntomas menores.
80.	Actividad normal con esfuerzo, tiene signos y síntomas de enfermedad.
70.	Cuida de si mismo , incapaz de actividades normales o de trabajar.
60.	Requiere asistencia ocasional de otros, es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades.
50.	Requiere considerable asistencia de otros y cuidados médicos frecuentes.
40.	Incapacitado, requiere cuidados y asistencia especial.
30.	Gravemente incapacitado, requiere de hospitalización. Sin muerte inminente.
20.	Muy enfermo, requiere de hospitalización, y tratamiento de sosten activo para continuar con vida.
10.	Moribundo
0.	Muerto.

METASTASIS CEREBRAL

EDADES

(ANEXO 3)



◆ PACIENTES
+ PORCENTAJES

GRUPO DE EDADES

ANEXO 4

FRECUENCIA DE TUMORES PRIMARIOS E INCIDENCIA DE METASTASIS
(INCAN - INNMMVS)

TUMOR PRIMARIO	NO. DE PACIENTES	%
Ca. de mama	71	47%
Ca. Pulmón	22	14%
Ca. Testículo	14	9.3%
Ca. Primario Desconocido	8	5.3%
Melanoma	8	5.3%
Ca. Renal	6	4%
Ca. C.u.	4	2.6%
Ca. Tiroides	3	2%
Sarcoma	2	1.3%
Ca. Faringe	2	1.3%
Ca. Prostata	2	1.3%
Cariocarcinoma uterino	2	1.3%
Linfoma polimorfo	1	0.6%
Ca. Colon	1	0.6%
Leucemia linfoblástica	1	0.6%
Mieloma múltiple	1	0.6%
Ca. Lengua	1	0.6%
Ca. Vejiga	1	0.6%
T O T A L E S	150	100%

INCAN = Instituto Nacional de Cancerología.
 INNMMVS = Instituto Nacional de Neurología
 Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez

ANEXO 5

TUMOR PRIMARIO Y METASTASIS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
COMPARACION CON OTRAS SERIES

TUMOR PRIMARIO	SLOAN-KETTERING		INCAN-INNNMVS	
	No.Pte.	%	No.Pte.	%
Ca. de Pulmón	144	50%	22	14%
Ca. de mama	43	15%	71	47%
Melanoma	30	10.5%	8	5.3%
Pelvis-abdomen	27	9.5%	30	20%
Primario Desconocido	32	11%	8	5.3%
Ca. Tiroides			3	2%
Sarcoma			2	1.3%
Ca. Faringe			2	1.3%
Otros:				
Linfoma polimorfo			1	0.6%
Leucemia linfoblástica			1	0.6%
Mieloma múltiple			1	0.6%
Ca. Lengua			1	0.6%
T O T A L E S	288	100%	150	100%

No.Pte.= Número de Pacientes.

ANEXO 6

MANIFESTACIONES CLINICAS DE METS. A SNC.
(INCAN-INNMVBS)

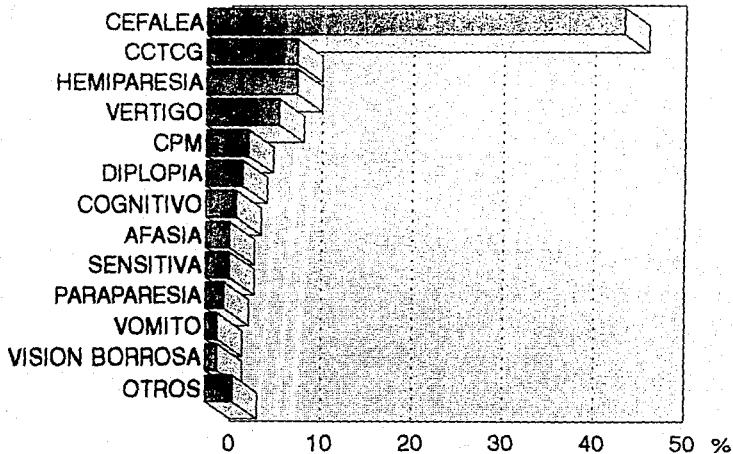
SIGNOS Y SINTOMAS	NO. PACIENTES	%
Cefalea	70	46%
CCTCG	15	10%
Hemiparesia	15	10%
Vertigo	12	8%
C.P.M	7	4.6%
Diplopia	6	4%
Deficit Cognitivo	5	3.3%
Afasia	4	2.6%
Alt.Sensitiva	4	2.6%
Paraparesia	3	2%
Vomito	2	1.3%
Visión borrosa	2	1.3%
Ptosia	1	0.6%
XII izq.	1	0.6%
Lumbalgia	1	0.6%
Ataxia	1	0.6%
Amaurosis	1	0.6%
T O T A L E S	150	100%

Mets. = Metástasis SNC. = Sistema Nervioso Central.
Alt. = Alteraciones Izq. = Izquierda.

METASTASIS CEREBRAL

SIGNOS Y SINTOMAS

(ANEXO 6)



ANEXO 7

MANIFESTACIONES CLINICAS DE METASTASIS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

SINTOMAS	SLOAN-KETTERING %	INCAM-INNMVVS %
Cefalea	50%	46%
Hemi-monoparesia	30-40%	10%
CCTCG	15-20%	14.6%
Papiledema	10%	
Nauseas-vómito	10%	1.3%
Deficit cognitivo	10%	3.3%
Vertigo		8%
C.P.M		4.6%
Diplopia		4%
Afasia		2.6%
Alt. Sensitiva		2.6%
Paraparesia		2%
Visión borrosa		1.3%
Otros		0.6%

C.P.M = Crisis Parciales Motoras Alt. = Alteraciones.

ANEXO 8

CLASIFICACION DE LAS METASTASIS

TIPO DE METASTASIS	NO. PACIENTES	%
Mets. Única	70	47.2 %
Mets. múltiple paren- quima cerebral	56	37 %
Múltiples a hueso de cráneo	20	13 %
Carcinomatosis menin- gea.	2	1 %

ANEXO 9

DISTRIBUCION DE LAS METS. UNICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

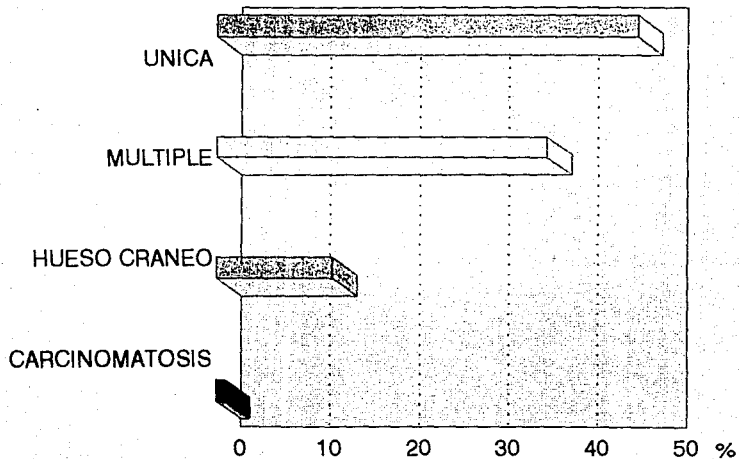
SITIOS DE METASTASIS	NO. PACIENTE	%
Temporal	10	7 %
Frontal	18	12 %
Parietal	22	15 %
Occipital	8	5 %
Cerebelo	3	2 %
Vermis	6	4 %
Paraventricular	2	1 %
Intraselar	1	0.6 %
N. Grises	1	0.6 %
T O T A L E S	71	47.2 %

N. = Nucleos.

METASTASIS CEREBRAL

CLASIFICACION

(ANEXO 8)



ANEXO 10

DISTRIBUCION DE METASTASIS UNICAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
 CUADRO COMPARATIVO CON LA SERIE DE LA CLINICA MAYO

SITIOS DE METASTASIS	INCAN-INNMVS	CLINICA MAYO
Temporal	14.4 %	10.5 %
Frontal	25.3 %	21 %
Parietal	41 %	19 %
Occipital	11.2 %	5.5 %
Cerebelo	12.5 %	15 %
Paraventricular	2.8 %	
Intraselar	1.4 %	
N. Grises	1.4 %	
Frontal-Parietal		7 %
Parietal-Temporal		3 %
Parietal-Occipital		19 %

N. = Nucleos.

ANEXO 11

DISTRIBUCION DE METASTASIS AL SNC. DE CA. DE MAMA
 INCAN - INNMMVS

SITIOS DE METASTASIS	%
Mets. múltiples	36.6 %
Mets. múltiples a hueso de cráneo	21.1 %
Carcinomatosis meníngea	2.8 %
Mets. únicas:	
Frontal	10.5 %
Parietal	10.5 %
Cerebelo	9.8 %
Temporal	5.2 %
Occipital	2.8 %
T O T A L	100 %

ANEXO 12

DISTRIBUCION DE METASTASIS AL SNC. DE CA. DE PULMON
INCAM-INNNHVS

SITIOS DE METASTASIS	%
Múltiples a parenquima	59 %
Únicas a parenquima	41 %
Parietal	22.7 %
Frontal	9 %
Temporal	4.8 %
Occipital	4.5 %
T O T A L	100 %

SNC. = Sistema Nervioso Central.

ANEXO 13

DISTRIBUCION DE METS. AL SMC. DE CA. DE TESTICULO, MELANOMA
Y PRIMARIO DESCONOCIDO
INCA-IMNNMVS

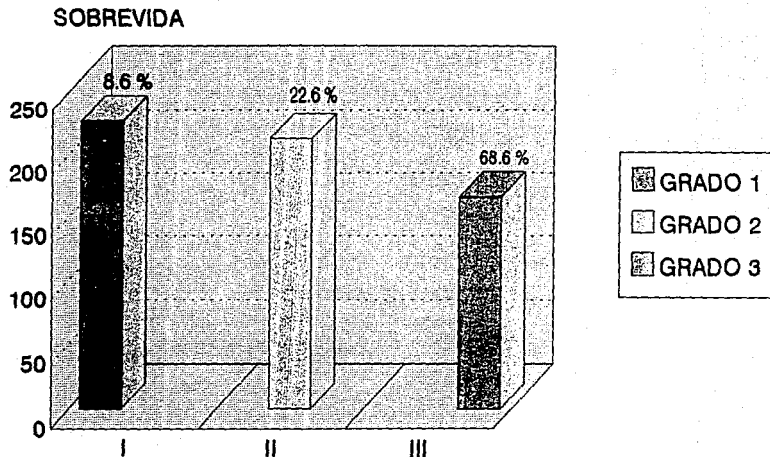
SITIOS METS.	CA. TESTICULO %	MELANOMA %	PRIM. DESC. %
Mets. Únicas:			
Frontal		37.5 %	
Temporal	14.3 %	12.5 %	12.5 %
Parietal	28.5 %		12.5 %
Cerebelo			12.5 %
Occipital	28.5 %		
N. Grises	7.2 %		
Mets. Múltiple	21.5 %	37.5 %	62.5 %
Mets. a hueso de cráneo		12.5 %	
T O T A L E S	100 %	100 %	100 %

SMC. = Sistema Nervioso Central
PRIM. DESC. = Primario Desconocido

N. = Nucleo.

METASTASIS CEREBRAL

EDEMA CEREBRAL Y SOBREVIDA (ANEXO 14)



Record#	SOBREVIDA	DXPRIM	EDEMA	KARINIC	KARPOSTYX	KARTREMES
1	462	1.	J	70	80	80
2	740	1.	J	40	60	0
3	640	1.	J	50	50	50
4	30	1.	J	60	40	0
5	730	1.	J	90	90	90
6	30	1.	J	60	80	0
7	60	1.	J	60	80	0
8	23	1.	J	80	90	0
9	126	1.	J	60	80	80
10	730	1.	J	60	40	40
11	90	1.	J	70	80	50
12	140	1.	J	40	90	60
13	70	1.	J	60	70	0
14	20	1.1	J	60	40	0
15	385	1.1	J	40	90	80
16	15	1.1	J	60	60	0
17	62	1.1	J	40	60	0
18	730	1.1	J	60	60	60
19	193	1.1	J	60	70	60
20	30	1.1	J	40	40	0
21	30	1.1	J	60	60	0
22	45	1.1	J	60	70	0
23	15	1.1	J	60	60	0
24	300	1.2	J	60	60	70
25	21	1.2	J	60	60	0
26	12	1.2	J	60	0	0
27	30	1.2	J	70	60	0
28	120	1.2	J	60	60	60
29	386	1.2	J	60	70	80
30	12	1.2	J	40	40	0
31	12	1.2	J	90	70	0
32	432	1.2	J	60	80	80
33	730	1.2	J	40	60	80
34	60	1.2	J	60	60	0
35	76	1.2	J	60	80	40
36	90	1.2	J	70	80	80
37	4	1.2	J	60	60	0
38	30	1.2	J	70	60	0
39	730	1.2	J	80	80	80
40	270	1.2	J	60	80	80
41	730	1.2	J	70	90	80
42	90	1.2	J	70	90	0
43	240	1.2	J	60	90	90
44	365	1.2	J	60	60	60
45	60	1.3	J	50	50	0
46	60	1.3	J	40	60	0
47	47	1.3	J	40	40	40
48	128	1.3	J	70	60	40
49	168	1.3	J	80	70	70
50	120	1.3	J	60	60	60
51	1085	1.3	J	60	80	80
52	10	1.3	J	40	40	0
53	42	1.3	J	80	80	0
54	6	1.3	J	40	60	0
55	19	1.3	J	60	80	0
56	4	1.3	J	60	60	0
57	25	1.3	J	60	80	0
58	60	1.3	J	70	70	0
59	90	1.3	J	60	80	80
60	90	1.3	J	50	40	40
61	730	1.3	J	60	70	80
62	4	1.3	J	60	60	0
63	39	1.3	J	40	60	60
64	485	1.3	J	60	80	80
65	164	1.3	J	60	90	80
66	4	1.3	J	60	0	0
67	165	1.3	J	60	60	40
68	60	1.4	J	40	40	30
69	45	1.4	J	70	80	0
70	35	1.4	J	60	80	0
71	545	1.5	J	80	80	80
72	7	10.1	J	40	40	0
73	210	10.2	J	60	70	70
74	240	10.3	J	60	70	80
75	164	10.4	J	60	70	70
76	40	10.4	J	70	70	0

(ANEXO 15)

77	730	10.4	J	70	80
78	20	10.5	J	70	0
79	30	10.7	J	90	0
80	1050	12.1	J	50	90
81	240	12.1	J	60	90
82	20	14	J	60	0
83	20	14	J	0	0
84	25	14	J	70	0
85	10	14	J	60	0
86	60	15	J	60	0
87	10	15	J	50	0
88	50	15	J	70	50
89	270	16	J	50	0
90	20	16	J	50	0
91	285	18	J	60	50
92	15	18	J	50	60
93	730	19	J	60	60
94	240	22.	J	60	90
95	1	22.	J	40	0
96	5	20	J	40	0
97	120	21	J	70	90
98	18	J.	J	60	0
99	10	J.	J	60	0
100	95	J.	J	40	60
101	730	J.	J	70	90
102	240	J.	J	60	80
103	180	J.	J	50	80
104	730	J.	J	80	80
105	90	J.	J	70	90
106	120	J.	J	60	60
107	95	J.	J	40	60
108	120	J.	J	60	60
109	20	J.	J	60	0
110	120	J.	J	70	50
111	10	J.	J	80	0
112	1	4.	J	60	0
113	42	5.	J	90	90
114	30	5.	J	40	0
115	180	6.	J	80	70
116	20	6.	J	0	0
117	240	6.	J	40	80
118	30	6.	J	40	0
119	50	6.	J	80	0
120	2	6.	J	80	0
121	240	6.	J	80	60
122	80	6.	J	80	90
123	385	6.	J	40	60
124	210	6.	J	40	60
125	97	6.	J	70	70
126	20	6.	J	50	0
127	5	6.	J	60	0
128	210	6.	J	50	60
129	30	6.	J	80	0
130	23	6.	J	60	0
131	25	6.	J	40	0
132	15	6.	J	80	0
133	6	6.	J	60	0
134	150	6.	J	50	40
135	15	6.	J	60	40
136	125	6.	J	40	40
137	150	7.	J	60	40
138			J	90	80
139			J	50	

(VER ANEXO 25)

						(ANEXO 15)	
7	7.1	3	50	40	0		
140		240	7.1	40	100	90	
141		118	7.2			60	
142		505	7.2			80	60
143		300	9.	J	60	70	40
144		20	9.	J	70	70	
145		77	9.	J	50	60	
146		365	9.	J	60	80	
147		160	9.	J	60	60	
148		1	9.	J	90	0	
149		730	9.	J	60	80	
150		60	9.	J	60	0	

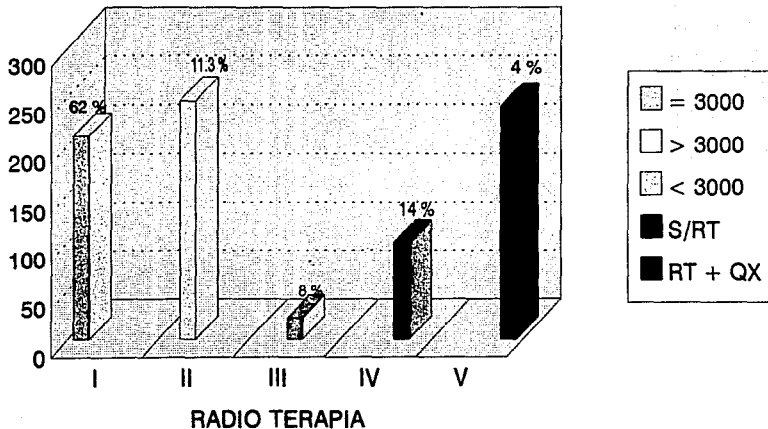
(VER ANEXO 25)

METASTASIS CEREBRAL

TRATAMIENTO

(ANEXO 16)

SOBREVIDA



(ANEXO 17)

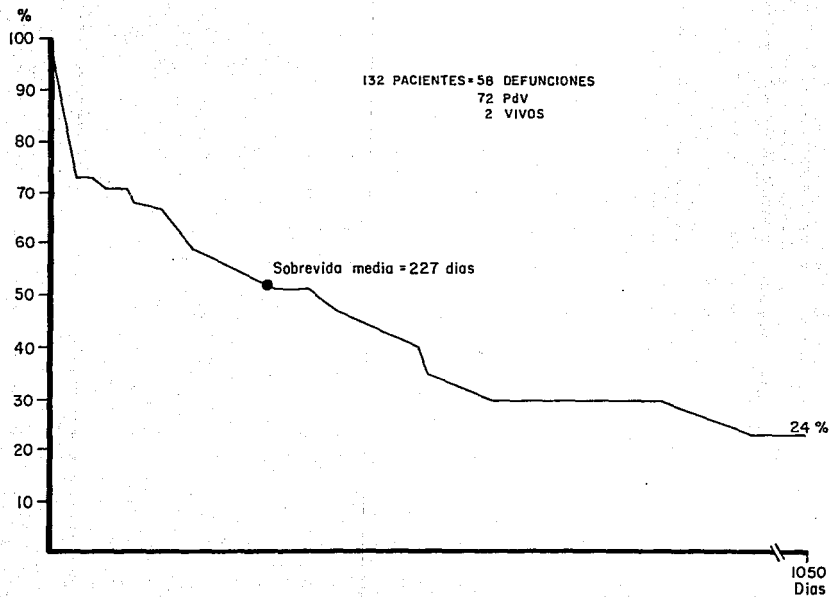
Record#	SOBREVIDA	DXPRIM	SITMERS	CASPERDIDO	OBSERVACIO
1	452	1.	frontal der	n	DCD
2	75	1.	múltiples	n	
3	640	1.	múltiples	s	
4	30	1.	frontal der	s	
5	730	1.	frontal der. parietal der.	s	
6	30	1.	parietal der. occipital der.	s	
7	60	1.	cerebelo izq.	s	
8	23	1.	parietal der e izq	s	
9	126	1.	frontal der	n	DCD
10	730	1.	múltiples	s	
11	90	1.	temporal izq	n	
12	140	1.	múltiples	s	DCD
13	70	1.	múltiples	n	
14	20	1.1	frontal izq	n	alt-mb
15	385	1.1	vermis	n	DCD
16	15	1.1	parietal izq	n	
17	62	1.1	múltiples a hueso craneo	n	DCD
18	730	1.1	múltiples a hueso cr neo	n	
19	193	1.1	múltiples a hueso craneo	n	DCD
20	30	1.1	múltiples a hueso cr neo	s	
21	30	1.1	múltiples	n	DCD
22	45	1.1	occipital izq	n	
23	45	1.1	parietal izq.	n	
24	300	1.2	múltiples	s	alt. vol.
25	21	1.2	múltiples	n	
26	12	1.2	parietal der. mesencefalo	n	DCD
27	30	1.2	múltiples a hueso cr neo	s	
28	120	1.2	múltiples	n	
29	385	1.2	temporal izq	n	DCD
30	10	1.2	múltiples	n	alt-mb
31	12	1.2	múltiples a hueso cr neo	s	
32	432	1.2	parietal izq. frontal der	s	
33	730	1.2	múltiples a hueso craneo	n	DCD
34	76	1.2	cerebelo izq y der	s	
35	76	1.2	múltiples a hueso cr neo	s	
36	90	1.2	parietal izq. cerebelo izq	n	DCD
37	4	1.2	múltiples	n	alt.vol
38	30	1.2	vermis	s	
39	730	1.2	múltiples a hueso cr neo	n	
40	270	1.2	múltiples a hueso cr neo	n	DCD
41	730	1.2	parietal der	n	vivo
42	90	1.2	frontal izq.	s	
43	240	1.2	intraselar	n	
44	365	1.2	temporal izq	s	DCD
45	60	1.3	paraventricular der	n	
46	60	1.3	múltiples a hueso	n	
47	47	1.3	múltiples	n	DCD
48	128	1.3	múltiples	n	DCD
49	365	1.3	parietal izq	s	
50	120	1.3	múltiples a hueso cr neo	n	
51	1085	1.3	múltiples a hueso cr neo	n	vivo
52	10	1.3	frontal der	n	DCD
53	42	1.3	múltiples	n	DCD
54	6	1.3	occipital der. e izq.	n	DCD
55	19	1.3	múltiples a hueso craneo	s	
56	4	1.3	meningeas	n	alt.vol
57	28	1.3	vermis	n	DCD
58	60	1.3	parietal izq	n	
59	90	1.3	parietal izq.	n	DCD
60	90	1.3	occipital der	n	
61	730	1.3	múltiples a hueso cr neo	n	vivo
62	4	1.3	meningeas	n	alt-vol
63	395	1.3	T12-L1	n	DCD
64	485	1.3	frontal izq	s	
65	164	1.3	frontoparietal der	n	
66	4	1.3	múltiples	n	
67	365	1.3	parietal izq.	s	DCD
68	150	1.4	múltiples	s	
69	45	1.4	múltiples a hueso cr neo	s	
70	55	1.4	múltiples	s	
71	52	1.5	occipital der hueso	n	DCD
72	77	10.1	múltiples	n	
73	210	10.2	múltiples a hueso cr neo	s	
74	240	10.3	múltiples	n	DCD
75	164	10.4	frontal der	n	
76	40	10.4	frontal der.	s	

(ANEXO 17)

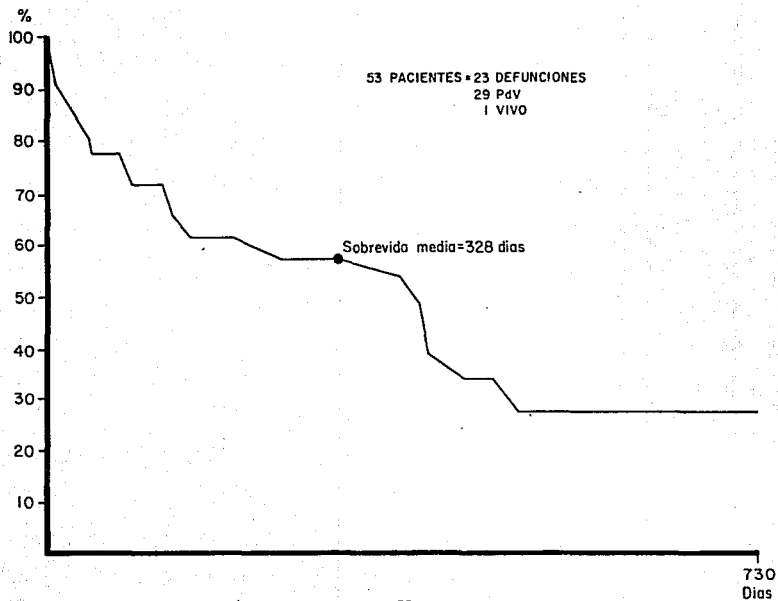
77	730	10.4	temporal izq	s	DCD
78	20	10.5	frontal der	n	DCD
79	10	10.7	parietal izq,occipital izq	n	DCD
80	1050	12	Múltiples	s	
81	240	13	Parietal der. t lamo der.	s	
82	20	14	frontal izq hueso	n	DCD
83	20	14	Múltiples a hueso cr neo	n	alt-vol.
84	25	14	temporal der	n	DCD
85	30	14	Múltiples	n	alt-mb
86	60	15	frontal der.	s	
87	10	15	occipital izq.	s	
88	50	15	paraventricular der	s	alt. vol.
89	270	16	parietal der. a izq.	s	
90	20	16	frontal der.	n	alt. vol.
91	285	18	parietal izq	n	DCD
92	15	18	frontal der	n	DCD
93	730	19	temporal izq	s	
94	240	2.	Múltiples a hueso cr neo	s	
95	15	2.	frontal izq.	n	alt.vol.
96	5	20	Múltiples a hueso cr neo	n	DCD
97	120	21	Múltiples	n	
98	18	3.	temporal der	n	DCD
99	10	3.	occipital der.	n	DCD
100	95	3.	parietal izq	n	
101	730	3.	parietal der.	n	DCD
102	240	3.	Múltiples	s	
103	180	3.	occipital der	n	alt-vol
104	730	3.	parietal izq	n	vivo
105	90	3.	frontal der,parietal izq	s	
106	120	3.	temporal izq	s	
107	120	3.	parietal izq	s	
108	120	3.	occipital izq	s	
109	20	3.	ganglios basales der.	n	DCD
110	120	3.	parietal izq,occipital der	n	DCD
111	10	4.	occipital izq	s	
112	1	4.	parietal izq	s	
113	425	5.	frontal der	n	DCD
114	30	5.	Múltiples	n	DCD
115	180	6.	parietal der	n	
116	240	6.	parietal der. a izq.	n	DCD
117	240	6.	Múltiples	n	
118	30	6.	Múltiples	n	DCD
119	50	6.	Múltiples	s	
120	2	6.	parietal der	n	alt.vol
121	240	6.	frontal der.	n	DCD
122	80	6.1	Múltiples	n	
123	365	6.2	occipital izq-cerebelo der	n	
124	210	6.2	occipital der.	n	DCD
125	97	6.3	Múltiples	n	
126	20	6.3	Múltiples	n	DCD
127	25	6.3	Múltiples	s	
128	210	6.3	frontal der, occipital izq	s	
129	30	6.3	temporal izq	s	
130	23	6.3	parietal der	s	
131	15	6.3	cerebelo der. occipital izq.	n	DCD
132	20	6.4	parietal izq	n	DCD
133	6	6.4	frontal izq	n	
134	150	6.4	parietal der	n	alt.mb
135	15	6.5	temporal der, parietal izq	n	DCD
136	125	6.6	Múltiples	s	
137	42	7.	Múltiples	s	
138	150	7.	parietal der	n	DCD
139	7	7.1	frontal izq	n	alt.vol
140	240	7.1	Múltiples	n	
141	118	7.2	Múltiples	s	
142	505	7.2	vermis	s	alt-vol
143	300	9.	Múltiples a hueso cr neo	s	
144	20	9.	cerebelo izq.	s	
145	77	9.	Múltiples	s	
146	365	9.	Múltiples	n	DCD
147	160	9.	Múltiples	n	DCD
148	1	9.	temporal der	n	alt-vol
149	730	9.	Múltiples a hueso craneo	n	
150	60	9.	parietal izq	n	DCD

MTS A SNC

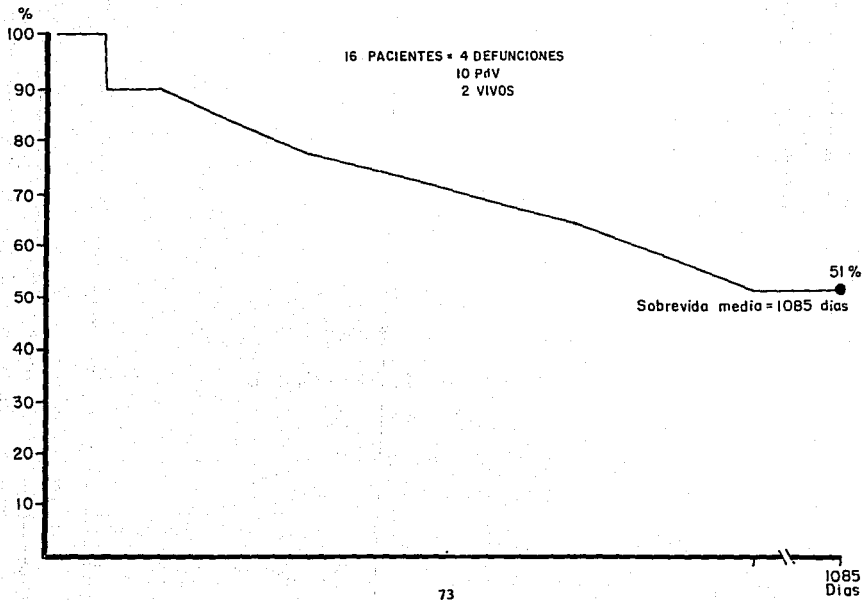
(ANEXO 18)



C.A. DE MAMA

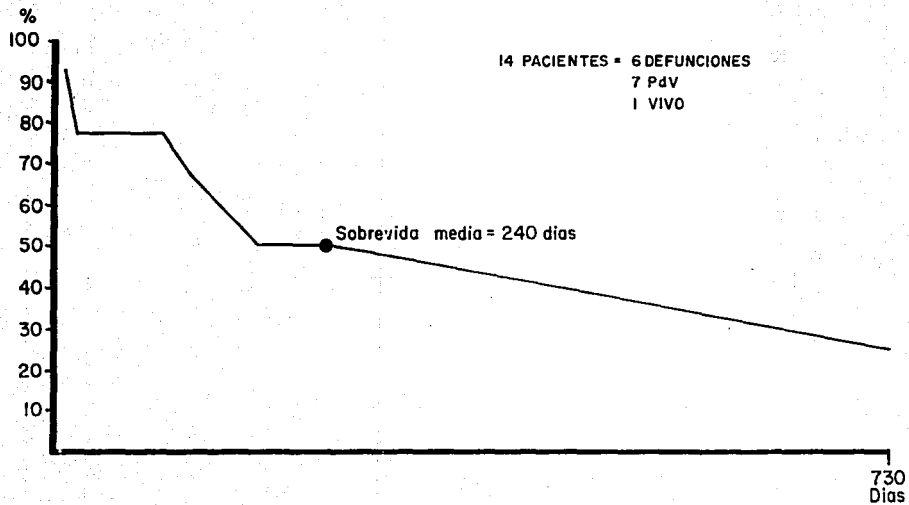


MTS A HUESOS DE C.A DE MAMA

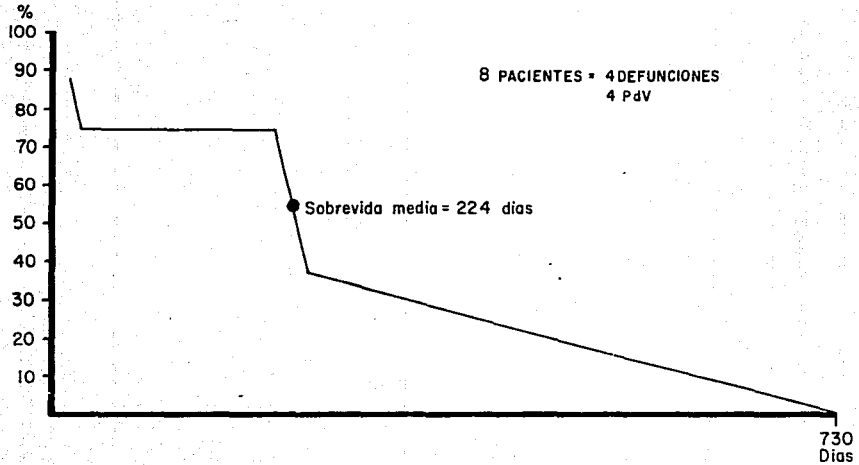


C.A. DE TESTICULO

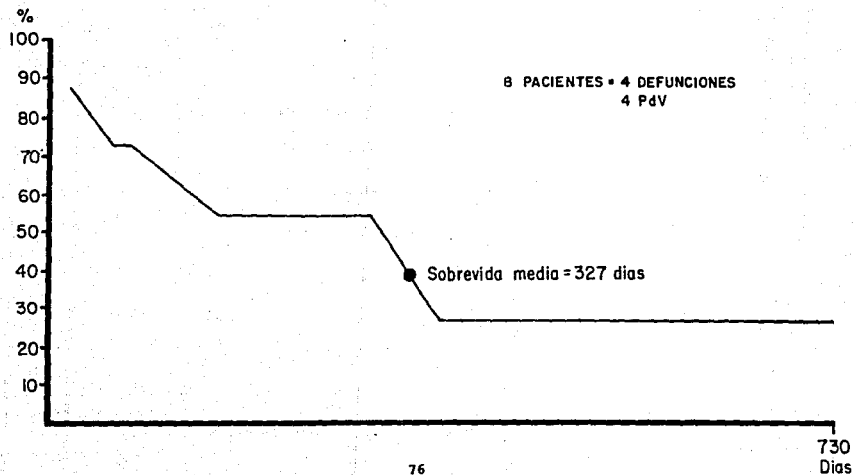
(ANEXO 21)



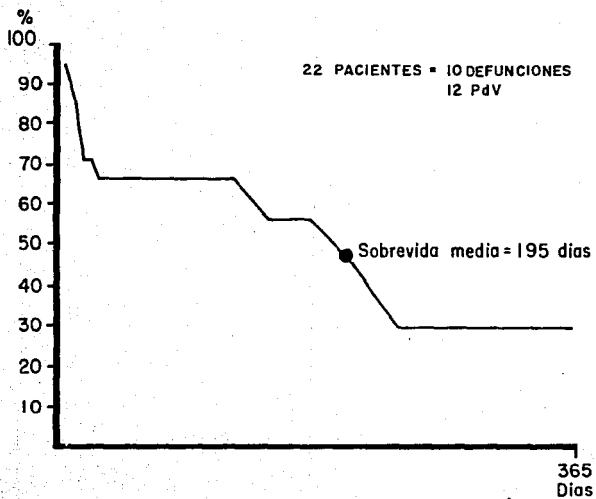
MTS DE MELANOMA



MTS DE PRIMARIO DESCONOCIDO



C.A. DE PULMON



CLAVES DE INFORMACION DIAGNOSTICA

DX. PRIM.
EDEMA.
KARINIC.
KARPOSTX.
KARTREMES.
SOBREVIDA.
SITMETS.
CASPERDIDO.
DCD.
ALT-MB.
ALT.VOL.
VIVO.

DIAGNOSTICO DE TUMOR PRIMARIO
EDEMA CEREBRAL
KARNOFSKY INICIAL
KARNOFSKY POST-TRATAMIENTO
KARNOFSKY A TRES MESES
SOBREVIDA EN DIAS
SITIO DE METASTASIS
CASO PERDIDO DE VISTA
FALLECIMIENTO
ALTA POR MAXIMO BENEFICIO
ALTA VOLUNTARIA
PACIENTE QUE AUN ESTA VIVO

DX. PRIM.
1 - 1.5
2
3
4
5
6 - 6.6
7 - 7.2
9
10 - 10.7
12
13
14
15
16
18
19
20
21

CA. DE MAMA
CA. DE PROSTATA
CA. DE TESTICULO
CA. DE VEJIGA
CORIOCARCINOMA UTERINO
CA. DE PULMON
CA. RENAL
CA. PRIMARIO DESCONOCIDO
MELANOMA MALIGNO
LINFOMA
CA. DE COLON
CA. CERVICOUTERINO
CA. DE TIROIDES
SARCOMA
CA. DE FARINGE
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
MIELOMIA MULTIPLE
CA. DE LENGUA

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

- 1.- La enfermedad metastásica al Sistema Nervioso Central es -
más frecuente en mujeres que en hombres.
- 2.- El Ca. de mama es el más frecuente, seguido por el Ca. de
pulmón, Ca. de testículo, melanoma y Ca. de primario desco-
nocido entre otros.
- 3.- El síndrome de hipertensión endocránea es el más frecuen-
te, siendo la cefalea el síntoma cardinal. (46%)
- 4.- Las metástasis únicas fueron las más frecuentes, seguido -
por las múltiples a parenquima cerebral.
- 5.-La carcinomatosis meníngea asociada a metástasis
parenquimatosa fué del 1% en nuestro estudio.
- 6.- La distribución de las metástasis en el Sistema Nervioso -
Central son en orden decreciente: Parietal, frontal, tempo-
ral, occipital y cerebelo.
- 7.- Los tumores primarios, localizados en abdomen y pelvis --
no tuvieron mayor frecuencia de distribución
a territorios vasculares posteriores.

- 8.- El grado de edema cerebral no guarda relación con el número de metástasis, tampoco con la sobrevida a largo plazo, pero si a corto plazo (3 meses).
- 9.- Las metástasis a hueso de cráneo cursan con edema leve (grado I). Y la sobrevida rebasa las expectativas de la enfermedad parenquimatosa.
- 10.- El mayor grado de edema (grado III), se observó en Ca. de mama, melanoma y Ca. primario desconocido. Sin correlación estadística con la sobrevida.
- 11.- El Karnofsky no guardo relación con la sobrevida de los pacientes, pero si con la calidad de vida.
- 12.- No existe correlación entre grado de edema y porcentaje de Karnofsky.
- 13.- Los pacientes con actividad sistémica tienen menor Karnofsky y menor sobrevida.
- 14.- Después de los 6 meses de sobrevida los pacientes con Karnofsky de 70% o más tienen mayor sobrevida y mejor calidad de vida.

- 15.- La cirugía más radioterapia es el tratamiento ideal para - enfermedad metastásica.
- 16.- La radioterapia a dosis total de 3000 cgy en fracciones de 300 cgy demostró ser el esquema más efectivo.
- 17.- La radioterapia a dosis mayores de 3000 cgy, sugiere ser más efectiva en caso de metástasis procedente de melanoma.
- 18.- La sobrevida de los pacientes con enfermedad --- metastásica a parenquima cerebral es de 24% a 1050 días.
- 19.- Los pacientes con metástasis al Sistema Nervioso Central, - secundario al Ca. de mama tienen mejor sobrevida que las - metástasis de otros tumores primarios.
- 20.- Las metástasis a hueso de cráneo, secundario a Ca. de mama es la que ofrece mayor sobrevida media(3 años), en un 51%.
- 21.- La menor sobrevida media corresponde a metástasis secun-- daria a Ca. de pulmón.(195 días),7.5 meses.
- 22.- La sobrevida no guarda relación con el Karnofsky, metásta-- sis únicas o múltiples a parenquima cerebral, tampoco con - el grado de edema cerebral, pero si con la metástasis a -- hueso.

- 23.- El 52% de los pacientes fallecieron y/o se perdieron de --
vista, durante los primeros 3 meses.
- 24.- La carcinomatosis meníngea es la forma menos frecuente de -
metástasis al Sistema Nervioso Central, y la que ofrece me-
nos sobrevida.
- 25.- Los pacientes con edad igual ó mayor de 60 años tienen me--
nor sobrevida independientemente del tipo de tumor primario
y del número de metástasis.
- 26.- La quimioterapia-intra-arterial no mejora la sobrevida
de los pacientes, sin embargo estudios prospectivos con
pacientes seleccionado en base a criterios de buen pro--
nóstico, podrá incorporarse este esquema terapéutico.
- 27.- En nuestra serie el Ca.de mama canalicular y lobulillar
no demostraron preferencia por hueso de cráneo vs
parénquima cerebral.
- 28.- Las conclusiones de este estudio obligan a realizar un
estudio prospectivo en base a criterios pronósticos y
utilizando los recursos terapéuticos de cirugía ,
radioterapia y quimioterapia en grupos definidos y
con seguimiento estricto.

F A C T O R E S P R O N O S T I C O S

DE MAL PRONOSTICO:

- 1.- Paciente masculino ó femenino, con edad mayor de 60 años, con cualquier tipo de tumor primario, con metástasis al Sistema Nervioso Central, únicas o múltiples, con edema cerebral grado III. En los primeros 3 meses.

- 2.- Paciente masculino ó femenino, de cualquier edad, con cualquier tipo de tumor primario, con metástasis al Sistema Nervioso Central únicas ó múltiples, con metástasis sistémica.

- 3.- Paciente masculino ó femenino, de cualquier edad, con metástasis únicas ó múltiples, con tumor primario de Ca. de pulmón ó melanoma, con edema grado III. En los primeros 3 meses.

DE BUEN PRONOSTICO:

- 1.- Mujer de cualquier edad, con Ca. de mama con metástasis múltiple a hueso de cráneo con cualquier grado de edema.

2.- Paciente masculino ó femenino, con metástasis al Sistema Nervioso Central, únicas ó múltiples, con edema grado I, sin actividad sistémica.

3.- Paciente con sobrevida postratamiento mayor de 3 meses - con Karnofsky igual ó mayor de 70% sin evidencia de metástasis sistémica.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Sugarbaker E.V. Patterns of metastasis in human malignancies. *Cancer Biol Rev.* 2: 232-235, 1981.
- 2.- Weis L. Gilbert H.A. Bone metastases. Boston, G.H Hall 386-395, 1981.
- 3.- Schirmacher V, Cancer metastasis experimental approaches, theoretical concepts, and impacts for treatment strategies *Adv Cancer res* 43: 1-10, 1985.
- 4.- Filder I.J, Hart I.R. Biologic diversity in metastatic neoplasma. origin and implication. *Science* 217: 998-1010, 1982.
- 5.- Liotta L.A. Tumor invasion and metastases. Role of the extracellular matrix. Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 46: 1-10, 1986.
- 6.- Tubiana M, Chauvel P, Renaud A, et al. Vitresse de croissance et historique naturelle du cancer du sein. *Bull Cancer* 62: 341-349, 1986.
- 7.- Koscielny S, Tubiana M, Valleron A.J. A simulation model of the natural history of human breast cancer *Br.J. Cancer* 52: 515-522, 1985.
- 8.- Bayer W, Igot G.P, Le Gal Y, chronologic du Cancer mammaire utilisant un modele de croissance de gompertz. *Ann. anat Pathol (paris)* 25: 39-45, 1980.
- 9.- Liotta La, Fleinerman J, Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessel and pulmonary metastases following tumor implantation. *Cancer Res* 34: 997-1006 1974.
- 10.- Filder I.J, Kripke M.L. Metastasis result from pre-existing variant cell within amalignant tumor. *Science* 197: 893-899, 1977.
- 11.- Nicolson G.L, Dulski, Basson C et al. Preferential organ attachment and invasion in vitro, by B16 melanoma cells solicited for differing metastatic colonization and invasive properties *invasive metastasis* 5: 44-50, 1985.
- 12.- Frost P, Kerbel R.S, Immunology of metastasis. Can the immune response with diseminated tumor ? *Metastasis Rev* 2: 2391-2400, 1983.

- 13.- Anzano M.A, Smith J.M et al. Sarcoma growth factor from - conditioned media of virally transformed cells composed of both type alpha and type beta growth factors. Proc. Natl a - cad sci USA 80: 6264-6270,1983.
- 14.- Nau MM, Brooks B.J, Carney Dn et al. Human small-cell lung cancers show amplification and expression of the N-myc gene Proc. Natl acad. sci USA 83: 1092-1100,1986.
- 15.- Tusubioik, Hirayoshik, Takeuchi K et al. Expression of the - c-myc gene in human gastrointestinal malignancies. Biochem Biophys res Comun 146: 699-710, 1987.
- 16.- Liotta L.A, Stetler-stevenson W.G, principles of molecular cell biology of cancer. metastasis, end: DeVita V.T, Hellman S, Rosenberg S.A (Ed). Cancer J.B. Lippncott compa- ny, philadelphia, vol 1, chapt 7: 98-115,1989.
- 17.- Delattre J.Y, Krol G, Thaler H.T, Posner J.B. Distribution of brain metastases. Arch.Neurol.45: 741-744,1985.
- 18.- While K.I, Fleming T.R,Lows E.R. Single metastasis to the - brain. Mayo clin proc 56: 424-428,1981
- 19.- Galicich J.H. Metastatic brain tumors (End), Youmans J.R - (Ed).Neurological surgery W.B. Saunders philadelphia, vol, V, cHapt 110:3204-3222,1990.
- 20.- Zim, S, Wampler G.L, Stablein D. intracerebral metastase in solid tumor patients: natural history and results of treat- ment. Cancer 48: 384-394,1981.
- 21.- Postner J.B and Chernik N.L. Intrathecal metastases from - systemic cancer. Adv.Meyril 19: 579-592,1978.
- 22.- Takamura X, Sanok, Hoyo S, Hirano A. Metastatic tumor of - the central nervous system. Tokyo, igaku-shoin, 1982.
- 23.- Dropecho E.J. Leptomeningeal metastases: American Academy - Neurology 4: 31-38,1988.
- 24.- Bleyer W, Coccia F, Sather H.N. et al. Reduction in central nervous system leucemia with a pharmacokinetically derived intrathecal metretrexate dosage regimen. F. clin oncal 1: - 317-325,1983.
- 25.- Smalley S.R, Law E.R, Shaw E.G et al. Resection for solita- ry brain metastasis J. Neurosurg 77:531-540,1992.
- 26.- Patchell R.A, Tibbs P.A, Walsh J.W. A randomized trial of - surgery in the treatment of single metastase to the brain - N Engl J. Med. 22: 494-500,1990.

- 27.- De Angelis L.M, Mandell L.R, Thaler H.T. The role of post-operative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 24:798-805,1989.
- 28.- Patchel R.A, Cirrincione C, Thaler H.T, Galicich J.H. Single brain metastases. *Neurology* 36: 447-453,1986.
- 29.- Wasserstrom W.R, Glass J.P, Postner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. Experience with 90 patients. *Cancer* 49: 759-772,1982.
- 30.- Sundaresan N, Galicich J.H. Surgical treatment of brain metastases: Clinical and computerized tomography evaluation of the result of treatment. *Cancer* 55: 1382-1388,1985.
- 31.- Sundaresan N, Galicich J.H. Surgical treatment of brain metastases from non-small cell lung. *Cancer invest.* 3: 107-113,1985.
- 32.- Patchell R.A, Cerrincione M.S, Thaler H.T, Galicich J.H, Kim J. Single brain metastases: Surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology* 36: 447-453,1986.
- 33.- Lindquist, Gamma knife for recurrent solitary metastasis of a cerebral hypernephroma: case report. *Neurosurgery* 25: 802-804,1989.
- 34.- Maor M.H, Frias A.E, Oswald M.J. Palliative radiotherapy for brain metastases in renal carcinoma. *Cancer* 62: 1912-1917,1988.
- 35.- Prados M, Leibel E, Barnett C.M, Gutin P. Interstitial Brachytherapy for metastatic brain tumors. *Cancer* 63: 657-660,1989.
- 36.- Gutin P.H, Phillips T.L, Hosobuchi. Permanent and removable implants for the brachytherapy of brain tumor. *Int J. Radiat oncol biophys* 7: 1371-1381,1981.
- 37.- Gutin P.H, Leibel S.A, Wara W.M et al. Recurrent malignant gliomas: Survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J. Neurosurg* 67: 864-873, 1987.
- 38.- Patchel R.A. Brain metastases. *American Academy Neurology* 5: 19-26,1989.
- 39.- Scullier J.P. Treatment of meningeal carcinomatosis. *Cancer Treat rev* 12: 93-104,1985.
- 40.- Yap H.Y, Yap B.S, Rasmussen S. et al. Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 49: 219-222, - 1982.