

112402

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN CIRUGIA ONCOLOGICA

CÁNCER METASTASICO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR JOSE LUIS RUIZ OVALLE

ASESORES DE TESIS
DR FRANCISCO M. GARCIA RODRIGUEZ
DRA REBECA GIL GARCIA

MEXICO. DF 2005

m 347913



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).

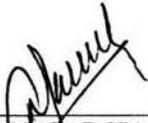
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

CÁNCER METASTASICO A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Tesis presentada

Por

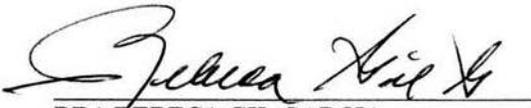
DR. JOSE LUIS RUIZ OVALLE



DR. FRANCISCO M. GARCIA RODRIGUEZ
Profesor titular del curso Universitario
De Especialización en Cirugía Oncológica
Hospital Juárez de México
Jefe de la Unidad de Oncología
Hospital Juárez de México
Asesor de Tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DRA REBECA GIL GARCIA
Radio oncólogo
Unidad de Oncología
Hospital Juárez de México
Asesor de Tesis



DR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de Enseñanza
Hospital Juárez de México

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

A mi esposa Uendy por su dedicación y entusiasmo

Al Dr. Francisco M García Rodríguez por su entrega, dedicación, y por permitirme adentrarme al mundo fascinante de la oncología

A la Dra. Rebeca Gil García por sus enseñanzas

A los profesores de esta Unidad de Oncología que me han formado: Dr. Francisco Varelas, Dr. Ziad Abohar, Dr. Jiménez Xicotencal, Dra. Angela Hernández, Dr. Jorge del Bosque, Dra. Cristina Alvarado, Dr. Edgar Flores, Dr. Salomón Hernández, Dra Virginia Barrios.

Al mejor personal del Hospital Juárez de México:
Enfermeras de la unidad de Oncología

A nuestros pacientes

INDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCION	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
4. HIPOTESIS	24
5. OBJETIVOS	24
6. MATERIAL Y METODOS	25
7. RESULTADOS	26
8. DISCUSION	50
9. CONCLUSIONES	52
10. BIBLIOGRAFIA	53

RESUMEN

Las lesiones metastásicas al sistema nervioso central (SNC), son una complicación común en los pacientes oncológicos, incrementando de forma importante su morbimortalidad. Los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales en un 10 a 30%, los tumores principales que dan metástasis a cerebro son el pulmón (50%), mama (15-20%), primario desconocido (10-15%), melanoma (10%) y colon (5%).

La sobrevida de los pacientes con metástasis cerebrales no tratados es de 1 mes, la adición de esteroides incrementa la sobrevida a 2 meses, con radioterapia se alcanza rangos de sobrevida de 3 a 6 meses. Los pacientes con enfermedad extracraneal limitada, y metástasis cerebral única, que se manejan con cirugía y radioterapia total a cerebro logran sobrevida de 10 a 16 meses.

La causa principal de metástasis en el hospital fue el de cáncer de mama, seguido por el de pulmón, la sobrevida al año es del 33% y a los 2 años del 22%, los tumores que inicialmente eran locales desarrollan metástasis cerebrales en su mayoría después de los 4 años, y los metastásicos las desarrollan durante el primer año, siendo la sobrevida mayor en los locales durante el primer años metástasis, pero al segundo año la sobrevida de los locales, localmente avanzados y metastásicos es similar. El principal factor para mejor sobrevida es tener el primario controlado al momento del diagnóstico de la metástasis

INTRODUCCION

Las lesiones metastásicas al sistema nervioso central (SNC), son una complicación común en los pacientes oncológicos, incrementando de forma importante su morbimortalidad. En adultos las metástasis cerebrales son el tumor mas común, 5 a 10 veces mas frecuente que los primarios del SNC, el avance en el diagnostico y manejo de estas lesiones, han dado como resultado que los pacientes que reciben una paliación adecuada, en su mayoría no mueran por causa directa de las metástasis cerebrales.

Los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales en un 10 a 30%, los tumores principales que dan metástasis a cerebro son el pulmón (50%), mama (15-20%), primario desconocido (10-15%), melanoma (10%) y colon (5%). El mecanismo más común de metástasis es la hematogena, usualmente se localiza en la unión de la sustancia gris con la blanca, donde los vasos sanguíneos disminuyen de calibre; el 80% de las lesiones se encuentran en los hemisferios, 15% en el cerebelo y 5% en el tallo. Los tumores pélvicos y gastrointestinales tienen predilección a metastatizar a la fosa posterior. Las metástasis de mama y colon son generalmente únicas, y las de melanoma y pulmón tienen alta tendencia a dar metástasis múltiples.

La sobrevida de los pacientes con metástasis cerebrales no tratados es de 1 mes, la adición de esteroides incrementa la sobrevida a 2 meses, con radioterapia se alcanza rangos de sobrevida de 3 a 6 meses. Los pacientes con enfermedad extracraneal limitada, y metástasis cerebral única, que se manejan con cirugía y radioterapia total a cerebro logran sobrevivir de 10 a 16 meses. Los factores pronósticos favorables de estos pacientes son ausencia de enfermedad sistémica, edad menor de 60 años, Karnofsky mayor de 70, periodo largo de desarrollo de metástasis, resección quirúrgica, menos de 3 lesiones y posibilidad

de respuesta a esteroides. Un paciente con tumor primario desconocido y que tenga factores pronósticos favorables puede alcanzar rangos de supervivencia de 13.4 meses. Las metástasis de colon son de mal pronóstico; en contraparte, las de mama son las de mejor pronóstico.

Más de dos terceras partes de los pacientes con metástasis cerebrales experimentan síntomas neurológicos durante el curso de su enfermedad. Las manifestaciones son variables pero la mayoría desarrollan disfunción neurológica progresiva debido al aumento gradual de tamaño de la lesión, al edema, y raramente por hidrocefalia obstructiva. El 10 a 20% pueden presentar convulsiones, y esta puede ser de un inicio más agudo debida a hemorragia de la metástasis, invasión o compresión de una arteria por el tumor, o una trombosis causada por embolización de las células tumorales. Las metástasis de melanoma, coriocarcinoma, tiroideas, y carcinoma renal son propensas a sangrado.

El 40 al 50% de los pacientes presentan cefalea, y esta puede asociarse a náuseas, vómitos, trastornos visuales, el papiledema se presentan en un 10%, las disfunciones neurológicas focales en un 20 a 40%, las disfunción cognoscitiva, incluidos cambios en la personalidad y pérdida de la memoria se presenta en un tercio de los pacientes

La tomografía axial detecta la mayoría de las metástasis cerebrales, pero el mejor medio para detectarlas es en la resonancia magnética.

El manejo de estos pacientes se divide en manejo sintomático y terapia definitiva. El manejo sintomático incluye el uso de esteroides, para tratar el edema peritumoral, los anticonvulsivantes para manejar las crisis convulsivas, y anticoagulantes o uso de filtros en la vena cava inferior en enfermedad tromboembólica. La terapia definitiva incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia, y manejo hormonal.

El factor mas importante a considerar, para llevar a un paciente a cirugía es la extensión de la enfermedad extracraneal, los pacientes que tienen extensa enfermedad sistémica tiene pobre pronostico y raramente se benefician de la cirugía, también se debe considerar, la localización del tumor, el estado neurológico del paciente, el intervalo entre el diagnostico del tumor primario y la metástasis cerebral, así como el numero de metástasis. Varios estudios han sugerido que los pacientes con metástasis únicas manejadas con resección quirúrgica mas radioterapia total a cerebro tienen mejor sobrevida que los manejados solo con radioterapia. Patchell y col. evaluaron a 54 pacientes con lesión metastásica única, fueron aleatorizados para manejo con radioterapia sola(RT), y resección quirúrgica mas radioterapia (QX-RT), la sobrevida fue mayor en los de QX-RT (40 vs 15semanas), y la recurrencia fue menor (20% Vs 52%), el análisis multivariado determinó que los factores que se correlacionaban significativamente con un incremento en la sobrevida eran: tratamiento quirúrgico, ausencia de enfermedad extracraneal, tiempo prolongado para el desarrollo de las metástasis y edad joven. Un estudio similar realizado por Vecht y cols. Encontró que la sobrevida fue mayor en los de QX-RT en relación a RT sola (10 vs 6 meses) los pacientes con enfermedad extracraneal estable presentaron una media de sobrevida de 12meses vs los que tenían enfermedad extracraneal activa con sobrevida media de 5 meses y los pacientes mayores de 60años presentan un decremento en su sobrevida en relación a los mas jóvenes.

El rol de la cirugía en lesiones metastasicas múltiples es usualmente limitada, y solo se benefician de resección múltiple los pacientes que tiene enfermedad extracraneal estable

Siendo factor que influye notablemente en la determinación de la viabilidad de la resección el número de metástasis; hasta 1990, la mayoría de los neurooncólogos y

neurocirujanos consideraron la cirugía para las metástasis múltiples, justificada únicamente en raras circunstancias. Realmente, el consenso fue que la presencia de lesiones múltiples contraindicaba la cirugía y que las circunstancias que precipitaba la rara decisión de operar en casos de metástasis múltiples estaban limitadas a: 1) un efecto masa con riesgo vital en el tronco cerebral, 2) un diagnóstico no conocido o 3) dos o más lesiones que pudieran ser extraídas por medio de una craneotomía única. Sin embargo, los beneficios quirúrgicos han sido considerablemente expandidos con los avances técnicos que han ocurrido en los últimos años.

Bindal et al evaluaron la eficacia de la cirugía en los pacientes con lesiones múltiples mostraron que la cirugía ofrece una importante opción para el manejo de estos pacientes. Incluyeron a cincuenta y seis pacientes a los que se operó por metástasis cerebrales múltiples, fueron divididos en dos grupos: Grupo A, aquéllos con una o más lesiones residual después de la cirugía (30 pacientes), y Grupo B, aquellos sin lesión residual (26 pacientes). Los pacientes en el Grupo B fueron emparejados por el tipo de tumor primario, la presencia o ausencia de enfermedad sistémica, y el tiempo desde el primer diagnóstico de cáncer al diagnóstico de metástasis cerebrales con un grupo de pacientes a los que se operó por una única lesión (Grupo C, 26 pacientes). Las supervivencias medias fueron de seis, catorce y catorce meses para los pacientes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Además de la diferencia significativa en los porcentajes de supervivencia entre los Grupos A y B y los Grupos A y C, existió una correspondencia significativa en la recidiva o en la mejoría neurológica entre los Grupos B y C, indicando que la cirugía para los pacientes con lesiones metastásicas múltiples que pueden ser todas extirpadas es tan efectiva como la cirugía para una única lesión. Los pacientes en quienes

todas las lesiones no pueden ser extirpadas quirúrgicamente, pueden ser también candidatos quirúrgicos si la resección de una o más lesiones altamente sintomáticas, debilitantes o con riesgo vital, puede producir una mayor y más rápida paliación de los síntomas que la que podría ser conseguida por medio de la radiación solamente.

Otra notable consideración es la calidad de vida que puede esperarse, un factor basado en una determinación subjetiva. Para un paciente, unos pocos meses de función neurológica recuperada podrían ser muy importantes, mientras que no podrían ser lo para otro paciente. En 1986, Tobler y cols. comunicaron el primer caso con éxito en el que se había extirpado una lesión metastásica del tectum del tronco cerebral. Un muy raro acontecimiento (del 1 al 3% de las metástasis cerebrales) previamente considerado inoperable, el tumor fue vaporizado con un láser de dióxido de carbono de hasta 20 watos y extraído por una técnica central. Para los pacientes con cáncer sistémico que no pueden ser controlados, las decisiones de actitud para los tumores cerebrales asintomáticos son discutibles.

La estereotaxis asistida por ordenador junto con la ecografía intraoperatoria y las técnicas de mapeo permiten a los cirujanos localizar precisamente el tumor antes de hacer la incisión cortical, consiguiendo así una ruta directa al tumor que evita áreas importantes del cerebro. ayuda a los cirujanos a colocar el colgajo óseo precisamente sobre la localización del tumor, y elimina la necesidad de realizar intentos extensos en el caso de un tumor difícil de encontrar que resulten en un posterior daño neurológico. Los instrumentos intraoperatorios, como la ecografía intraoperatoria (IOUS) y el mapeo cortical, son especialmente beneficiosos para delinear los límites exactos del tumor y por tanto conseguir extirpar de forma óptima el tejido neoplásico.

El estudio con IOUS es habitualmente llevado a cabo utilizando un scanner en tiempo real, y consiste de una unidad portátil que tiene un monitor de televisión de 8 pulgadas en el cual la imagen producida por un transductor es visualizada en tiempo real. El examen cuidadoso de la superficie cerebral es utilizado para localizar la ruta más corta y segura que alcance el tumor; puede también ser usado para valorar la progresión que se realiza y para detectar tumor residual. El IOUS es especialmente eficaz para localizar el tumor y definir los bordes del mismo.

Los mapeos corticales utilizan uno de los dos procedimientos de estimulación (estimulación cortical directa o potenciales somatosensorios evocados (SSEPs)) El primero permite una mayor resección del tumor y del cerebro infiltrado adyacente al nido tumoral, un mejor control de las convulsiones, y una morbilidad operatoria menos permanente; también proporciona al cirujano los medios para mapear las vías motoras descendentes durante resección real. Su desventaja son los movimientos que pueden acompañar a la estimulación de la corteza sensorial y producir una identificación ambigua de los surcos precentrales y postcentrales, y la necesidad de usar un anestésico local, estas desventajas pueden ser superadas con la segunda técnica. Sorprendentemente, se han obtenido buenos resultados en los pacientes con lesiones localizadas o adyacentes a la banda motora. Además de ayudar a conseguir un porcentaje de mortalidad bajo, el mapeo SSEP facilita al cirujano la posibilidad de hacer ajustes intraoperatorios en la estrategia quirúrgica. La administración de corticosteroides de forma previa en el preoperatorio durante un mínimo de 48 horas ayuda a prevenir la herniación transdural cuando el tumor es expuesto. El control efectivo del edema durante la cirugía puede ser conseguido con un procedimiento anestésico, apropiado y seguro.

Desafortunadamente, entre el 31 al 48% de los pacientes tratados quirúrgicamente experimentan una recidiva en el cerebro. El tratamiento de la recidiva después de la resección quirúrgica y la radioterapia debe ser cuidadosamente considerado, y las opciones son limitadas. En 1988, Sundaresan y cols evaluaron el valor de la reextirpación y encontraron que se conseguía una mejora neurológica en el 66% de los pacientes, con una duración media de seis meses, ninguna mortalidad, y únicamente un episodio (5%) de aumento del déficit neurológico. Además recomendaron repetir la resección quirúrgica como una opción terapéutica importante que debería ser considerada en los pacientes sintomáticos con lesiones accesibles antes de usar otros tratamientos experimentales. En 1992, Kaye sugirió que las consideraciones para decidir una reintervención deberían incluir: 1) la duración del tiempo desde la operación inicial, 2) la localización intracerebral de la recidiva, 3) la radio sensibilidad del tumor, 4) la diseminación sistémica del tumor, y 5) la edad y estado de funcional del paciente. Se comprobó que a un intervalo más corto sin tumor, correspondía una probabilidad menor de éxito del tiempo de paliación siguiendo una resección posterior

Bindal et al evaluaron 48 pacientes en los que se realizó una reintervención por metástasis cerebrales recidivadas entre enero de 1984 y abril de 1993. El intervalo medio entre la primera craneotomía y el diagnóstico de la recidiva fue de 6,7 meses (con un rango de 1,2 meses a 28,8 meses). La supervivencia media después de la craneotomía fue de 21,9 meses. Un análisis de multivariantes mostró que la supervivencia fue negativamente afectada por la presencia de enfermedad sistémica ($P = 0,008$), índice funcional de Karnofsky (KPS) menor de 70 ($P = 0,008$), el período de recidiva menor de cuatro meses ($P = 0,008$), la edad de cuarenta años ($P = 0,051$), y que el tipo de tumor primario fuera

mama o melanoma ($P = 0,028$). La distribución de las recidivas fueron: locales (30 pacientes), distantes (16 pacientes) y ambas, locales y distantes (2 pacientes). En el momento de la recidiva, 6 pacientes (12,5%) tenían dos lesiones; todos los otros tenían una lesión única. Cuatro pacientes se encontraban asintomáticos antes y después de la reoperación. Según se determinó por la valoración KPS en el momento de la reintervención y 30 días después, 33 (75%) de los 44 pacientes sintomáticos mejoraron después de la reintervención, y 11 (25%) se estabilizaron. No hubo ninguna morbilidad o mortalidad operatoria. Ningún paciente sufrió infección de la herida quirúrgica, dehiscencia, o pérdida de líquido cefalorraquídeo después de la reintervención. Según se determinó por el examen neurológico, 5 pacientes (10,4%) desarrollaron déficits neurológicos nuevos o aumentaron después de la cirugía. En 3 de estos pacientes, los déficits neurológicos desaparecieron completamente treinta días después de la cirugía. La estancia hospitalaria media después de la cirugía para todos los pacientes fue de cinco días (con un rango de 2 días a 32 días). Seis pacientes (12,2%) recibieron también radioterapia completa cerebral después de la reintervención.

Las complicaciones quirúrgicas deben siempre ser consideradas en una discusión del tratamiento quirúrgico. La mortalidad quirúrgica es más a menudo definida como la muerte en los treinta días siguientes a la cirugía. Las causas de muerte en este período están a menudo relacionadas con: 1) la herniación debida al edema y a la presión intracraneal aumentada, 2) la hemorragia en el lugar de la cirugía o en otros focos metastásicos, 3) la existencia de cáncer sistémico no controlado, o 4) un fenómeno tromboembólico como el embolismo pulmonar. Dado que la muerte por un cáncer sistémico no controlado no está relacionada con el cerebro, los porcentajes de mortalidad

posquirúrgica no son enteramente debidos a una cirugía neuroquirúrgica. Otras complicaciones, generalmente no fatales, incluyen hematomas, infección de la herida quirúrgica, formación de pseudomeningocele, y un empeoramiento neurológico causado por la cirugía. Aunque todas las anteriores pueden potencialmente ser serias, a menudo son episodios transitorios sin una importancia a largo plazo. Las complicaciones como los hematomas, infecciones, y formación de pseudomeningoceles ocurren entre el 8 al 9% de todas las craneotomías por metástasis cerebrales. Se estima que un 10% de los pacientes desarrollaban complicaciones tromboembólicas evidentes como la trombosis venosa profunda o el embolismo pulmonar. Los estudios neuroquirúrgicos previos realizados a mitad de siglo presentaron unos porcentajes muy altos de complicaciones. Los métodos radiográficos poco sofisticados y la limitada habilidad para controlar la herniación del cerebro ocasionaron unos porcentajes de mortalidad y morbilidad quirúrgica altos, los cuales fueron una característica de la cirugía en ese período. La mortalidad se encontró generalmente en el rango del 15 al 50%. Con la introducción gradual de avances como el uso de los corticoesteroides y la anestesia moderna, la llegada de la TC y de la RM, el uso del microscopio, y el desarrollo de la ecografía intraoperatoria, la localización estereotáctica y el mapeo cortical, la mortalidad y morbilidad quirúrgicas han disminuido progresivamente. Casi todos los estudios de pacientes tratados después de la mitad de los setenta muestran una mortalidad quirúrgica de menos del 10%. Los estudios recientes presentan un porcentaje de mortalidad quirúrgica del 3% o menos. Se ha comunicado también que la mortalidad quirúrgica varía con la extensión de la exéresis de las metástasis cerebrales. Los investigadores que han comparado los resultados de la exéresis total o parcial de las metástasis cerebrales han comunicado que la exéresis total de una metástasis

consigue el porcentaje de mortalidad quirúrgica más bajo. Los pacientes en los que se lleva a cabo una resección parcial pueden doblar el riesgo de mortalidad a treinta días.⁴⁹ Por lo tanto, el objetivo de cualquier operación debería ser la exéresis total del tumor cuando ello sea posible. La morbilidad quirúrgica es más difícil de cuantificar dada la subjetividad de su determinación. La morbilidad es definida como un aumento de los déficits neurológicos en el postoperatorio. Los estudios recientes indican que la morbilidad es generalmente del 5% o inferior. Es también importante distinguir entre morbilidad transitoria y permanente. Mientras la morbilidad transitoria puede ser considerada un factor relativamente sin importancia, no puede ser dicho lo mismo de los déficits severos y permanentes causados quirúrgicamente.

Ciertos factores pronósticos han sido identificados en los pacientes que son candidatos quirúrgicos. Estos factores pueden ser utilizados para determinar qué pacientes podrían tener una mejor o peor expectativa de vida después de la cirugía. Debe ser enfatizado que los pacientes que son considerados candidatos quirúrgicos habitualmente viven más tiempo que los candidatos no quirúrgicos, independientemente de los factores pronósticos no favorables. Por lo tanto a los pacientes que de otra forma son considerados candidatos quirúrgicos no se les debería negar la cirugía por estas razones. Los factores pronósticos incluyen el estado de la enfermedad sistémica, la extensión del déficit neurológico, la longitud de tiempo entre el primer diagnóstico de cáncer y el diagnóstico de metástasis cerebral, la localización de la lesión, y el tipo de tumor primario. De todos éstos, el estado de la enfermedad sistémica y la extensión del déficit neurológico son los factores más importantes que influyen en la supervivencia. El estado de la enfermedad sistémica es importante porque la mayoría de los pacientes en los que se realiza cirugía por

metástasis cerebrales eventualmente sucumben a la enfermedad sistémica, y a menudo sin ninguna recidiva de las metástasis cerebrales. Por esta razón, los pacientes sin enfermedad sistémica en el momento de la cirugía se espera que sobrevivan un tiempo considerablemente más prolongado que los pacientes con un cáncer detectable. Desde luego, aun estos pacientes tienen a menudo cáncer sistémico microscópico, que sólo llega a ser clínicamente evidente mucho tiempo después. Estos pacientes sin cáncer sistémico o cáncer limitado, en quienes las metástasis cerebrales pueden ser efectivamente controladas tienen una oportunidad de sobrevivir a largo plazo.

La extensión del déficit neurológico es también un indicador muy importante de la supervivencia postoperatoria. Los estudios que estratifican los pacientes en términos de la extensión del déficit neurológico, consistentemente muestran que el aumento del déficit está directamente asociado con una supervivencia postoperatoria disminuida. El objetivo más importante de la cirugía en los pacientes con déficits neurológicos severos es la paliación. A menudo la excisión de una lesión puede reducir dramáticamente los síntomas y mejorar en gran manera la calidad de vida de estos pacientes. El período desde el primer diagnóstico de cáncer hasta el diagnóstico de metástasis cerebrales se considera también un indicador pronóstico importante. Un intervalo corto de tiempo puede ser considerado de forma grosera un indicador de la agresividad biológica de las células neoplásicas. Estos tumores pueden tener una predilección mayor por las metástasis generalizadas, y quizás, una mayor afinidad por el mismo cerebro. Sin importancia de qué factor sea responsable, el pronóstico es más pobre que el de aquellos pacientes que tienen un intervalo de tiempo más prolongado. Sin embargo, este indicador no es tan importante como los otros dos previos factores pronósticos. Es más valorable cuando se compara dentro de una categoría

histológica. Cuando se comparan el intervalo latente y la supervivencia entre pacientes con diferentes tumores primarios, el efecto de la histología tisular en la supervivencia puede oscurecer los resultados. Por ejemplo, aunque el melanoma tiene, en promedio, el intervalo de tiempo más largo entre el diagnóstico de la lesión primaria y el diagnóstico de las metástasis cerebrales, los pacientes con metástasis cerebrales por melanoma a menudo tienen la supervivencia media más pobre.

La localización de las metástasis cerebrales es también un indicador pronóstico potencial. Los estudios de series grandes de pacientes, algunas veces muestran una caída en la supervivencia entre los pacientes con lesiones supratentoriales e infratentoriales. Los pacientes con lesiones infratentoriales a menudo tienen un porcentaje de supervivencia menor que aquellos con lesiones supratentoriales. Las razones para esto no son claras. Los pacientes con lesiones cerebelosas tienen un riesgo aumentado de desarrollar carcinomatosis leptomeningea, y esto pudiera contribuir al pronóstico más pobre.

El tipo de tumor primario es también considerado un indicador de supervivencia. Los pacientes con melanoma tienen consistentemente la supervivencia más pobre después de la cirugía que lo hacen los pacientes con otros tipos de cáncer. El hecho que el melanoma parece tener una muy alta propensión para diseminarse al cerebro puede significar que estos pacientes tienen un mayor riesgo de tener lesiones pequeñas e indetectables en el momento de la cirugía. Estas lesiones pueden llegar a ser evidentes más tarde, dando la apariencia de una recidiva en un lugar distante del sitio de la cirugía. La radiorresistencia relativa del melanoma haría que las lesiones microscópicas fueran probablemente menos erradicadas por medio de la radioterapia cerebral completa postoperatoria. El curso muy impredecible del melanoma puede también resultar en un paciente con aparente

enfermedad sistémica limitada que desarrolla metástasis diseminadas muy poco después de la craneotomía. Los pocos estudios que presentan una supervivencia después de la excisión quirúrgica de las metástasis cerebrales por un cáncer renal sugieren que el pronóstico es relativamente bueno para estos pacientes. La importancia del tumor primario en la supervivencia está mal definida, dado que pocos estudios contienen números suficientes de pacientes para examinar estadísticamente las diferencias en el pronóstico debido a este factor. Ningún estudio ha intentado nunca comparar la supervivencia de pacientes similares con tumores primarios diferentes.

La radioterapia incrementa la sobrevida de los pacientes a 3- 6 meses, con respuesta sintomática del 50 al 85%,

La radioterapia ha sido el pilar del tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales durante cerca de cuarenta años. El papel de la radioterapia ha sido muy influido por la mejora en las técnicas de imagen cerebral como la TC y la RM. El conocimiento de los programas óptimos de fraccionamiento de dosis para los pacientes con metástasis cerebrales ha sido en gran manera determinado por los estudios randomizados conducidos por el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Aunque el mayor objetivo de la radioterapia es la paliación de los signos y síntomas neurológicos, hay pacientes seleccionados para quienes la radioterapia también de forma significativa mejora su supervivencia global.

El mayor efecto de la radiación está en la mejoría de los síntomas neurológicos específicos. El porcentaje de respuesta global publicado es dependiente de los síntomas pero tiene un rango del 70 al 90%.⁵⁶ Más del 50% de los pacientes con cefalea, convulsiones, o síntomas de presión intracraneal tienen una respuesta completa a la

radioterapia cerebral completa, aunque la duración de la respuesta continúa durante un año en únicamente el 65% de los pacientes. Los déficits de los pares craneales mejoran en aproximadamente el 40% de los pacientes, pero el potencial para la mejoría está directamente relacionado con el intervalo de tiempo desde el diagnóstico a la radioterapia. Los pacientes con cáncer sistémico conocido con déficits nuevos de pares craneales deberían tener una RM con contraste realizada en 24 horas si ello es posible. Si la enfermedad metastásica está presente en la base del cráneo o en las meninges, la radioterapia y los corticoesteroides deberían ser administrados rápidamente. La mejoría esperada de la función neurológica es dependiente de la clase funcional en el momento del inicio de la radioterapia cerebral completa. La mayoría de los pacientes con disfunción neurológica significativa mejoran con el uso de esteroides y radioterapia, mientras menos del 50% de los pacientes con disfunción neurológica moderada mejoran siguiendo el tratamiento.

El RTOG ha completado una serie de estudios en los últimos 20 años diseñados para optimizar la radioterapia cerebral completa paliativa para los pacientes con metástasis cerebrales.⁵⁸ El primer estudio aleatorizado 993 pacientes entre 40 Gy en 4 semanas, 40 Gy en 3 semanas, 30 Gy en 3 semanas y 30 Gy en 2 semanas. Un estudio de seguimiento aleatorizado 1.001 entre 40 Gy en 3 semanas, 30 Gy en 2 semanas y 20 Gy en 1 semana. Los resultados de estos dos estudios fueron comunicados de forma conjunta. La respuesta al tratamiento fue equivalente entre todos los brazos, aún cuando se estratificaron por el estado funcional inicial. Sin embargo, los pacientes tratados con los regímenes más cortos respondieron más rápidamente. La duración de la respuesta clínica y el tiempo de progresión fueron similares en todos los brazos de tratamiento. Aproximadamente el 40%

de los pacientes en estos dos estudios murieron como resultado de sus metástasis cerebrales. Los autores comunicaron un índice paliativo indicando que entre el 75 al 80% de la vida restante de los pacientes en estos estudios fue paliada, y esto fue independiente del plan de tratamiento de la radioterapia cerebral completa.

Para explorar la eficacia y la toxicidad de los planes de tratamiento ultrarrápidos, el RTOG trató 26 pacientes con 10 Gy en una fracción y 36 pacientes con 12 Gy en dos fracciones. La rapidez de respuesta, el porcentaje de pacientes demostrando una mejoría neurológica, y la supervivencia global fueron similares a los planes de tratamiento más prolongados descritos anteriormente, pero la duración media de la mejoría fue únicamente de 4 semanas comparada con las 10 semanas en los estudios de radioterapia prolongados. Mientras estos estudios iniciales del RTOG fracasaron en identificar claramente un plan de fraccionamiento y dosificación que resultase en porcentajes de respuesta y supervivencia aumentados, sí permitieron la identificación de factores clínicos asociados con una supervivencia favorable. Los pacientes con cáncer de mama y sin metástasis en partes blandas, los pacientes con cáncer de pulmón ambulatorios con enfermedad primaria ausente o sin enfermedad extracraneal, y otros pacientes ambulatorios sin metástasis extracraneales tuvieron una supervivencia media de 28 semanas frente a 11 semanas para el resto de los pacientes. No hubo ventajas en el resultado de ningún esquema de fraccionamiento aún entre este subgrupo seleccionado de pacientes.

Para examinar el papel de escalar las dosis de radiación en este subgrupo favorable de pacientes con metástasis cerebrales, el RTOG reclutó a 309 pacientes con pronósticos favorables. Fueron aleatorizados entre 30 Gy en 10 fracciones y 50 Gy en 20 fracciones. La supervivencia media del brazo de 30 Gy fue de 18 semanas y la del brazo de 50 Gy fue

de 17 semanas. El porcentaje de supervivencia a 1 año, el porcentaje de respuesta, el tiempo para conseguir la respuesta, la duración de la respuesta, y el tiempo de progresión fueron el mismo en ambos brazos. Una explicación posible para la falta de mejoría en el brazo de dosis altas es que el 21 % de los pacientes en el brazo de 50 Gy fracasaron en terminar un tratamiento completo.

Otro planteamiento que ha sido explorado para mejorar los resultados de la radioterapia cerebral completa en los pacientes con metástasis cerebrales es el uso del fraccionamiento acelerado. El fraccionamiento acelerado es una técnica que utiliza fracciones múltiples de radioterapia por día con el objetivo de disminuir el tiempo de tratamiento total. Muchos estudios retrospectivos han mostrado que la reducción del tiempo total de tratamiento de la radioterapia es uno de los factores del tratamiento más importantes asociados con una mejoría del control local de los tumores sólidos extracraneales. El RTOG llevó a cabo un estudio fase I/II de fraccionamiento acelerado para los pacientes con metástasis cerebrales únicas o múltiples con una enfermedad primaria controlada, estable, o ausente; o en los pacientes con enfermedad primaria no controlada pero sin evidencia de metástasis extracraneales. El cerebro entero fue tratado dos veces por día con fracciones de 1,6 Gy hasta una dosis total de 32 Gy, y entonces con un refuerzo dos veces por día para englobar toda la enfermedad. El refuerzo fue aumentando en grupos sucesivos de 16 a 22,4 a 32 y a 42,4 Gy. La supervivencia media aumentó de 4,2 meses con una dosis total de 48 Gy a 5,3 meses con una dosis de 54,4 Gy, a 4,8 meses con una dosis de 60 Gy, y a 6,4 meses con una dosis de 70,4 Gy. El porcentaje de supervivencia a 1 año para 48 Gy fue del 15%, y los otros brazos tuvieron un 30% de supervivencia a 1 año. Un análisis de un subgrupo de 153 pacientes con una metástasis

única no resecable mostró un aumento estadístico en la supervivencia con una dosis creciente. Dentro de este subgrupo, el 36% de los pacientes murieron de sus metástasis cerebrales.

El uso de modificadores bioquímicos (sensibilizadores de radiación) del efecto de la radiación ha sido explorado en los pacientes con metástasis cerebrales. Entre 1979 y 1983, el RTOG aleatorizó 859 pacientes entre 30 Gy en 10 fracciones y 30 Gy en 6 fracciones, con o sin la administración del radiosensibilizador potencial misonidazol. No hubo ninguna diferencia en el resultado entre los diferentes brazos de tratamiento. Los únicos factores pronósticos estadísticamente relacionados con una supervivencia aumentada fueron de una a tres lesiones frente a más de tres lesiones (supervivencia media de 4 meses frente a 3,2 meses), y la ausencia de desviación de la línea media al inicio de la radioterapia (4,3 meses frente a 3,7 meses). Cuando los resultados preliminares indicaron que las metástasis cerebrales mostraban altos niveles del marcador BrdUrd, los investigadores del RTOG comenzaron un estudio de radioterapia cerebral completa sola (37,5 Gy en 15 fracciones) frente a radioterapia cerebral completa y BrdUrd (RTOG 89-05). La pirimidina halogenada, BrdUrd, ha tenido un interés durante un número de años en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central dada su captación por las lesiones malignas y su baja captación por las células normales del cerebro. El BrdUrd fue administrado a una dosis de 0,8 g/m²/día durante 4 días de cada una de las 3 semanas que recibieron radioterapia. Entre octubre de 1989 y marzo de 1993, 72 pacientes fueron reclutados en este estudio. Aunque la toxicidad del BrdUrd fue tolerable, la supervivencia media en el grupo de radioterapia sola fue de 6,12 meses frente a 4,3 meses en el brazo de radioterapia y BrdUrd (P = 0,9040). Sin embargo, hubo un porcentaje de respuesta

completa más alto en el brazo recibiendo BrdUrd (27% frente al 12%), pero no alcanzó significación estadística. Mientras que el número total de pacientes que entró en este estudio fue insuficiente para mostrar algún beneficio con la administración del BrdUrd, continúa el entusiasmo para aumentar el efecto de la radiación, particularmente para los pacientes con lesiones múltiples en quienes los tratamientos actuales son menos que óptimos.

La radioterapia postoperatoria total a cerebro en pacientes con metástasis únicas, destruye el residual microscópico en el sitio de resección. Teóricamente reduce la recurrencia y prolonga la supervivencia

Ocasionalmente, los pacientes son reirradiados con radioterapia cerebral parcial o completa en el momento de la recidiva cerebral. El porcentaje de pacientes que llega a ser reirradiado es bastante pequeño, dado que la mayoría de los pacientes que presenta una recidiva dentro del SNC tiene también enfermedad extracraneal progresiva y están siendo tratados únicamente con medidas de soporte. Una revisión de tres series con una experiencia combinada que afecta a 189 pacientes fue publicada recientemente.⁵⁶ El porcentaje de respuesta clínica global tuvo un rango del 42 al 75%, con una supervivencia media desde el tiempo de la reirradiación de entre 3,5 y 5 meses. Aunque no existe consenso en la reirradiación con técnicas convencionales algunos investigadores han argumentado que la reirradiación debería ser considerada en los pacientes que permanecen con una condición general buena pero experimentan un deterioro neurológico cuatro meses o más después de una respuesta satisfactoria al ciclo inicial de radioterapia cerebral completa. La tolerancia cerebral es excedida probablemente por la reirradiación, pero dado que la supervivencia esperada es tan limitada, existen pocos datos clínicos que documenten

los efectos de este planteamiento. Si se considera la reirradiación, la radiocirugía es probablemente el mejor planteamiento radioterapéutico, dado que la cantidad de cerebro normal que es reirradiado está significativamente reducida con estos sistemas de administración de radiación altamente sofisticados.

La radiocirugía estereotacica es una tecnica de irradiación externa que usa multiples haces que convergen para liberan una alta dosis de energia a un area bien localizada, lograda con aceleradores lineales, para dar una alta dosis al tumor con una dosis insignificante de irradiación a los tejidos no tumorales, las lesiones debe ser menores de 3 cm para ser elegibles a este manejo. Produciendo rangos de control local del 73 al 94%, asociado a un 5 a 10% de riesgo de radionecrosis. La media de sobrevida es de 6 a 15 meses. Los pacientes jóvenes, con buen estado general, enfermedad extracraneal limitada, y uno o dos lesiones pequeñas, son los que se benefician de esta modalidad, los factores de mal pronostico son Karnofsky <70, enfermedad sistémica progresiva, tamaño mayor del tumor, localización infratentorial, mas de 2 lesiones. La eficacia de la radio cirugía es independiente de la histología del tumor, los tumores radioresistences como el melanoma, renal, y celulas no pequeñas de pulmón, presenta estadísticamente rangos de control similar que otros tumores.

El papel de la quimioterapia para el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales no ha sido claramente definido. Muy pocos pacientes son tratados con quimioterapia como parte del tratamiento global de sus metástasis cerebrales. La suposición histórica que la barrera cerebral hematoencefálica previene el paso de la quimioterapia a los lugares de enfermedad en el SNC desanimó muchas investigaciones clínicas. La información reciente sugiere, sin embargo, que la barrera hematoencefálica

podría no ser un factor que impidiera el tratamiento con éxito por medio de quimioterapia de las metástasis cerebrales. Los pacientes con cáncer de mama metastásico han sido tratados con quimioterapia desde 1970. Rosner y cols. trataron 100 pacientes con cáncer de mama con una variedad de agentes quimioterápicos que incluían ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, vincristina, metotrexate, doxorubicina y prednisona. Estos pacientes no recibieron quimioterapia previa para su enfermedad sistémica. El 40% de estos pacientes tuvieron una respuesta neurológica parcial y el 10% tuvieron una respuesta completa. La duración media de la respuesta parcial fue de 7 meses y para los pacientes que consiguieron una respuesta completa fue de más de 10 meses. La confirmación de este trabajo fue recientemente presentada por Boogerd y cols. Estos investigadores trataron a 22 pacientes (7 recidivas después de radioterapia cerebral completa) con ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF) o ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo (CAF). La regresión tumoral objetiva ocurrió en el 76% de los pacientes después de dos ciclos de quimioterapia. La duración media de la remisión neurológica fue de 30 semanas con una supervivencia media de 25 semanas (con un rango de 2 a 83 semanas). Cuando los autores compararon en su institución los resultados de estos pacientes que recibieron quimioterapia con 29 pacientes tratados con radioterapia cerebral completa sola, concluyeron que el porcentaje de respuesta neurológica, la duración de la respuesta y la supervivencia media eran mejores en aquellos pacientes tratados con quimioterapia.

Diversos estudios han evaluado la respuesta a la quimioterapia de las metástasis cerebrales del cáncer de pulmón de células pequeñas logrando rangos de respuesta del 76% con platino, carboplatino, o epipodofilotocin.

Así también se han observado que la quimioterapia tiene actividad en metástasis cerebrales de tumores quimiosensibles, como los coriocarcinomas, germinales y de ovario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de metástasis al sistema nervioso central empobrece el pronóstico del paciente oncológico así como su calidad de vida, por lo que conocer las características epidemiológicas de nuestros pacientes y determinar los factores pronósticos que afectan su supervivencia nos darán la base para establecer estrategias de manejo y de investigación futuras en su beneficio

HIPOTESIS

La incidencia de metástasis al sistema nervioso central, y los tipos de tumores que las desarrollan, en nuestros pacientes es similar a lo reportado en la literatura, así también la supervivencia global de estos pacientes no es mayor de 6 meses

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con metástasis al sistema nervioso central
2. Determinar la supervivencia global
3. Establecer factores pronósticos de supervivencia

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales tratados en la Unidad de Oncológica del Hospital Juárez de México durante el periodo de Enero del 2000 a Diciembre del 2004

Criterios de exclusión

Se eliminara del estudio los expedientes con datos incompletos

Variables

Se determino la edad y el sexo, la histología del tumor,

Se determino etapa clínica del tumor al momento del diagnóstico primario describiéndolos como: local, localmente avanzado y metastasico, tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la presentación de la metástasis, el número de metástasis y localización de la metástasis (supra o infratentorial), síntomas de presentación, situación del tumor primario al momento de la metástasis (controlado, no controlado o no valorable), respuesta a la radioterapia (respuesta completa, parcial, estable, progresión, sin respuesta y no valorable), y la sobrevida .

Estadística

Se realizara estadística descriptiva, y análisis univariado

Tipo de Estudio

Retrospectivo, descriptivo, analítico, longitudinal.

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 2000 a diciembre del 2004 se trataron en la unidad de oncológica 63 pacientes con el diagnóstico de metástasis cerebrales, el 73% (46 casos) era del sexo femenino, la edad promedio fue de 48 años (rango 17 a 77 años) el 49.2% se encuentra entre los 41 y 60 años, el 85.7% de los pacientes eran menores de 65 años (Tabla 1)

Tabla 1 Distribución por edad

Edad	N	%
<20	2	3.2
21-30	7	11.1
31-40	8	12.7
41-50	17	27.0
51-60	14	22.2
61-70	10	15.9
>71	5	7.9
Total	63	100.0

En relación a la edad y sexo el 29.4% de los hombres se encuentra entre los 21 a 30 años y el 30.4% de las mujeres entre los 41 a 50 Tabla 2

Tabla 2 Distribución de la edad por sexo

EDAD	SEXO (N)	
	FEMENINO	MASCULINO
<20	1	1
21-30	2	5
31-40	6	
41-50	14	3
51-60	11	3
61-70	7	3
>71	3	2

El diagnóstico más frecuente fue cáncer mama en el 34.9%, seguido de pulmón, testículo, y riñón con el 11.1, 9.5 y 9.5% respectivamente (Tabla 3), en el 47.8% de las mujeres el diagnóstico principal fue el cáncer de mama seguido de pulmón y cáncer cervico uterino y en el hombre el principal diagnóstico fue tumor germinal no seminoma de testículo (35.3%) Tabla 4

Tabla 3 Diagnóstico del tumor primario

Diagnostico	N	%
PULMON	7	11.1
MAMA	22	34.9
TESTICULO	6	9.5
MELANOMA	4	6.3
PRIMARIO DESCONOCIDO	4	6.3
CACU	5	7.9
ENDOMETRIO	1	1.6
LINFOMA	3	4.8
RIÑON	6	9.5
COLON	1	1.6
PROSTATA	2	3.2
OVARIO EPITELIAL	1	1.6
TIROIDES	1	1.6
Total	63	100.0

Tabla 4 Distribución del diagnóstico por sexo

DIAGNOSTICO	SEXO (N)	
	FEMENINO	MASCULINO
PULMON	5	2
MAMA	22	
TESTICULO		6
MELANOMA	2	2
PRIMARIO DESCONOCIDO	2	2
CACU	5	
ENDOMETRIO	1	
LINFOMA	2	1
RIÑON	4	2
COLON	1	
PROSTATA		2
OVARIO EPITELIAL	1	
TIROIDES	1	

La etapa clínica inicial del tumor primario fue metastático en el 38.1%, en el 27% no fue etapificable por tratarse en la mayoría pacientes manejados en otra unidad hospitalaria o por ser primario desconocido (Tabla 5)

Tabla 5. Etapa clínica del tumor primario

Etapa clínica	N	%
Local	6	9.5
Localmente avanzado	16	25.4
Metastático	24	38.1
No etapificable	17	27.0
Total	63	100.0

El 23.8% de los pacientes se les diagnosticó metástasis cerebral al momento de diagnosticar el tumor primario, en total el 50.8 de los pacientes se presentaron metástasis cerebrales durante el primer año del diagnóstico primario.

Tabla 6. Tiempo entre el diagnóstico primario y la metástasis

Momento del diagnóstico	N	%
Al diagnosticar el primario	15	23.8
1-6 meses	9	14.3
7-12 meses	8	12.7
Durante el 2º año	11	17.5
Durante el 3er año	9	14.3
4 años o más	11	17.5
Total	63	100.0

El 63.5% de las lesiones eran múltiples, su localización fue supratentorial en el 90.5%. Al momento de diagnosticar la metástasis el 68.3% de los pacientes tenían el tumor primario descontrolado, (Tabla 7) los principales síntomas de presentación de la metástasis fue la cefalea y el déficit neurológico (Tabla 8), se diagnosticaron por tomografía en el 85.7%, y solo en 7 pacientes (11.1) la lesión fue reseada inicialmente al ser lesión única supratentorial y ser la primera manifestación de la neoplasia y posteriormente se determino el sitio primario.

Tabla 7. Estado del tumor al diagnosticar la metástasis

Estado del tumor	N	%
Controlado	13	20.6
No controlado	43	68.3
No valorable	7	11.1
Total	63	100.0

Tabla 8. Síntomas iniciales

Signo o síntoma	N	%
Cefalea	40	63.5
Déficit neurológico	35	55.6
Nausea y vomito	14	22.2
Crisis convulsivas	8	12.7

El tratamiento inicial de todos los pacientes fue con manejo antiedema a base de esteroides, diurético, y se les inicio radioterapia a cerebro total., recibiendo 4000 a 6000rads en total con fraccionamientos de 250 a 300rads, el 30.2% recibió 4000rads y el 20.6% 3600rads, solo 30 pacientes recibieron una sobredosis de 600 a 2000rads (36% 1500rads y 30% 1000rads) en las mismas fracciones. Solo el 74.6% de los pacientes terminaron la radioterapia. En el 58.7% tuvo respuesta completa, pero continuaron con déficit neurológico como secuela en el 41.3% (Tabla 9)

Tabla 9. Respuesta a la radioterapia

Respuesta	N	%
Completa	37	58.7
Parcial	5	7.9
Sin	13	20.6
No valorable	8	12.7
Total	63	100.0

La media de seguimiento de los pacientes fue de 6 meses (rangos 0 a 31 meses) el 50% de los pacientes el seguimiento fue de menos de 3 meses Tabla 10

Tabla 10. Tiempo de seguimiento

Tiempo	Frecuencia	Porcentaje
< 1mes	13	20.6
1- 3 meses	19	30.2
4-6 meses	9	14.3
7-9 meses	4	6.3
10-12 meses	7	11.1
13-24 meses	8	12.7
>24 meses	3	4.8
Total	63	100.0

El 68.3% (43pacientes) de los pacientes falleció, todos con actividad tumoral (AT), 51.1% de ellos fallecieron sin evidencia de metástasis cerebral, 31.7% de los pacientes están vivos y de ellos el 55% se encuentran con actividad tumoral, y el 10% presentan aun metástasis cerebrales (Tabla 11 y 12)

Tabla 11. Estado del tumor al final del seguimiento

	N	%
Vivo sin AT	9	14.3
Vivo con AT	11	17.5
Muerto con AT	43	68.3
Muerto sin AT	0	0
Total	63	100.0

Tabla 12. Estado de la metástasis al final del seguimiento

	N	%
Vivo sin metástasis	18	28.6
Vivo con metástasis	2	3.2
Muerto sin metástasis	22	34.9
Muerto con metástasis	21	33.3
Total	63	100.0

El 71.4% de los pacientes con cáncer de pulmón las metástasis cerebrales se presentaron al momento del diagnóstico, las metástasis en el cáncer de mama principalmente se presentaron entre el 2° y 4o año de seguimiento, las metástasis de los tumores germinales de testículos se presentaron en el 50% entre los 7 y 12 meses, las metástasis en el cáncer cervicouterino se diagnosticaron principalmente después de los 4 años ($p=0.003$) (Tabla 13)

Tabla 13. Momento del diagnóstico de la metástasis de acuerdo al primario

DIAGNOSTICO	Tiempo entre el diagnóstico del primario y la metástasis (N)					
	Al dx del primario	1-6 meses	7-12 meses	durante el 2 año	durante el 3 año	4 años o más
PULMON	5	1	1			
MAMA		1	2	8	5	6
TESTICULO		2	3		1	
MELANOMA	3	1				
CACU	1					4
ENDOMETRIO		1				
LINFOMA	1	1		1		
RIÑON	3		1	1		1
COLON					1	
PROSTATA		1			1	
OVARIO EPITELIAL				1		
TIROIDES					1	

La respuesta a la radioterapia fue del 100% en endometrio, próstata y ovario, seguido de mama (77.3%) y testículo (66.7%), el linfoma fue el que menor respuesta presento en un 66.7% (Tabla 14) $p=0.002$

Tabla 14. Respuesta de la metástasis a la radioterapia de acuerdo al primario

DIAGNOSTICO	RESPUESTA (N)			
	Completa	Parcial	Si.n	No valorable
PULMON	3	1	1	2
MAMA	17		5	
TESTICULO	4		1	1
MELANOMA	2	2		
PRIMARIO DESCONOCIDO	1			3
CACU	2		2	1
ENDOMETRIO	1			
LINFOMA	1		2	
RIÑON	3		2	1
COLON		1		
PROSTATA	1			
OVARIO EPITELIAL	1			
TIROIDES		1		

Al momento de la diagnosticar la metástasis el primario se encontró descontrolado en el 100% cuando el origen fue de pulmón, colon, próstata y tiroides, testículo en el 83.3% y mama en el 72.7%, de los que presentaron principalmente el primario controlado fueron endometrio y ovario. (p=001) (Tabla 15)

Tabla 15. Estado del tumor primario de acuerdo al diagnóstico

	Estado del primario (N)		
	Controlado	No controlado	No valorable
PULMON		7	
MAMA	6	16	
TESTICULO	1	5	
MELANOMA		1	3
PRIMARIO DESCONOCIDO		1	3
CACU	2	3	
ENDOMETRIO	1		
LINFOMA	1	2	
RIÑON	1	4	1
COLON		1	
PROSTATA		2	
OVARIO EPITELIAL	1		
TIROIDES		1	

El tiempo de seguimiento fue mayor en mama, pulmón, endometrio ovario y próstata. ($p=0.026$) (Tabla 16)

Tabla 16. Tiempo de seguimiento de acuerdo al diagnóstico

Diagnostico	Tiempo de seguimiento (N)						
	< 1mes	1- 3 meses	4-6 meses	7-9 meses	10-12 meses	13-24 meses	>24 meses
Pulmón	1	4	1			1	
Mama	3	5	3	1	6	4	
Testículo	2	1	2			1	
Melanoma		2	1				1
Primario desconocido	3			1			
CACU	2	3					
Endometrio						1	
Linfoma	1	1					1
Riñón	1	2	1	1	1		
Colon			1				
Próstata		1				1	
Ovario epitelial							1
Tiroides				1			

Al final del seguimiento todos los pacientes con primario desconocido y cáncer de colon habían fallecido, los pacientes con cáncer de pulmón fallecieron en el 85.7% y los de tumor germinal de testículo en el 83.3%. ($p=0.091$), todos los casos de cáncer de ovario endometrio y tiroides estaban vivos al final del seguimiento (Tabla 17)

Tabla 17. Estado del paciente al moento del ultimo seguimiento

Diagnostico	Estado del paciente (N)		
	Vivo sin AT	Vivo con AT	Muerto con AT
PULMON		1	6
MAMA	2	5	15
TESTICULO	1		5
MELANOMA	1	2	1
PRIMARIO DESCONOCIDO			4
CACU	2		3
ENDOMETRIO	1		
LINFOMA		1	2
RIÑON		1	5
COLON			1
PROSTATA	1		1
OVARIO EPITELIAL	1		
TIROIDES		1	

De los pacientes que sobrevivieron solo los de melanoma y CACU presentaron aun metástasis cerebrales (p=0.59) Tabla 18

Tabla 18. Estado del paciente y la metástasis cerebral al final del seguimiento

	Vivo sin mets	Vivo con mets	Muerto sin mets	Muerto con mets
PULMON	1		3	3
MAMA	8		8	6
TESTICULO	1		3	2
MELANOMA	2	1	1	
PRIMARIO DESCONOCIDO			1	3
CACU	1	1	1	2
ENDOMETRIO	1			
LINFOMA	1			2
RIÑON	1		2	3
COLON			1	
PROSTATA	1		1	
OVARIO EPITELIAL	1			
TIROIDES	1			

La etapa clínica inicial de los pacientes fue principalmente metastático en un 100% en testículo y ovario seguido de pulmón en el 85.7% ($p=0.31$) Tabla 19

Tabla 19. Etapa clínica inicial de acuerdo al diagnóstico

Diagnostico	Etapa clínica (N)			
	Local	Localmente Avanzado	Metastático	No etapificable
PULMON		1	6	
MAMA	2	8	7	5
TESTICULO			6	
MELANOMA		1		3
CACU	1	2	1	1
ENDOMETRIO	1			
LINFOMA	1	1	1	
RIÑON	1	1	1	3
COLON				1
PROSTATA			1	1
OVARIO EPITELIAL			1	
TIROIDES		1		

Los tumores locales presentaron metástasis cerebrales principalmente después de los 4 años en el 50% y durante el 2 año en el 33.3%, de los localmente avanzados desarrollaron metástasis durante el 1er año en un 37.5% el 70% de los tumores metastáticos desarrollaron metástasis cerebrales durante el 1er año de seguimiento ($p=0.43$) (Tabla 20)

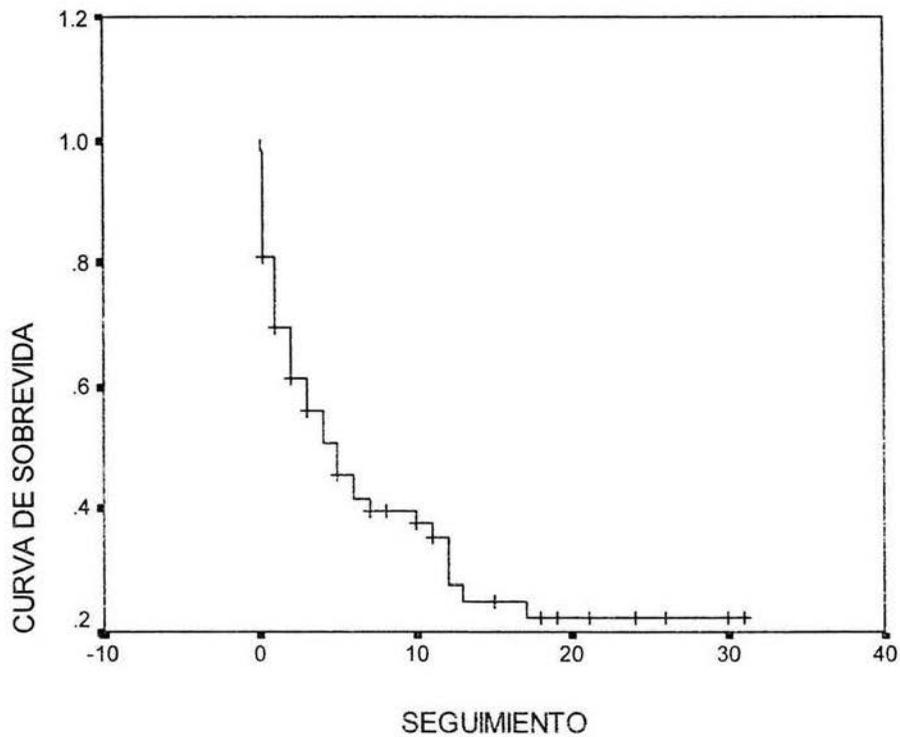
Tabla 20. Tiempo de aparición de la metástasis de acuerdo a la etapa clínica inicial

Diagnostico	Tiempo entre el diagnostico del tumor primario y la metástasis (N)					
	Al dx del primario	1-6 meses	7-12 meses	durante el 2 año	durante el 3 año	4 años o mas
Local		1		2		3
Localmente avanzado		2	4	3	3	4
Metastático	8	5	4	4	2	1
No etapificable	7	1		2	4	3

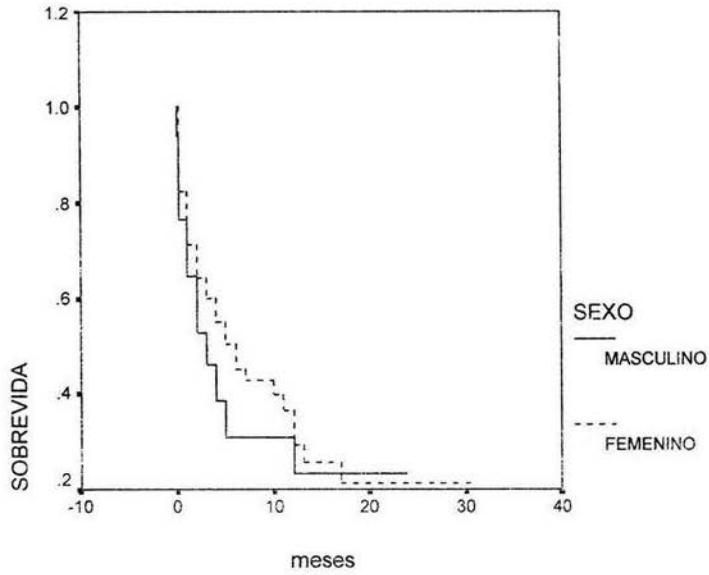
Los pacientes con tumores metastáticos iniciales el 75% fallecieron, de los no etapificables el 70% falleció, de los pacientes con tumor local el 50% estaba vivo y de estos el 33.3% tenia actividad tumoral ($p=0.35$) Tabla 21

Tabla 21. Estado final del tumor de acuerdo a la etapa clínica inicial

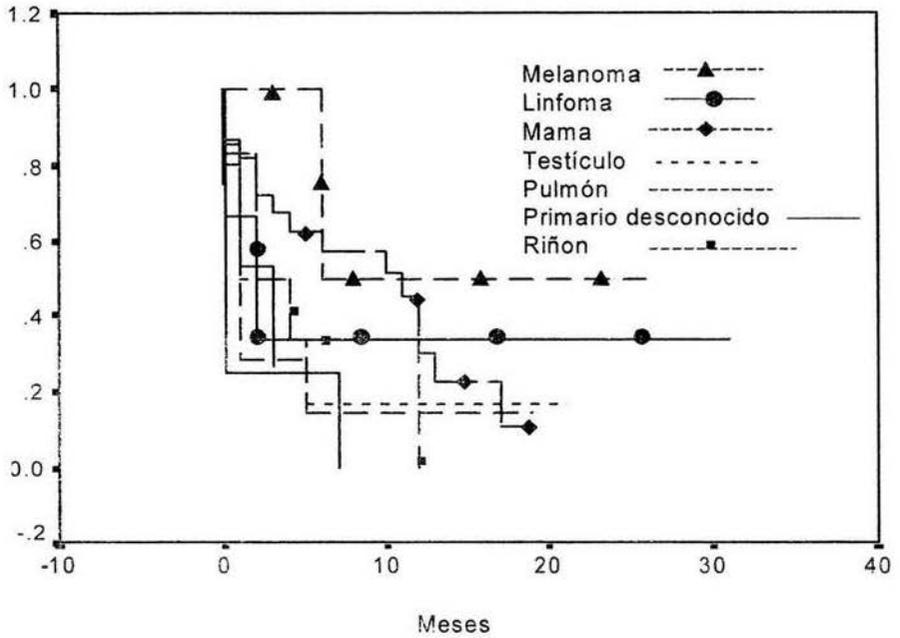
Etapa clínica	Estado final del paciente (N)		
	Vivo sin AT	Vivo con AT	Muerto con AT
Local	1	2	3
Localmente avanzado	1	5	10
Metastático	3	3	18
No etapificable	4	1	12



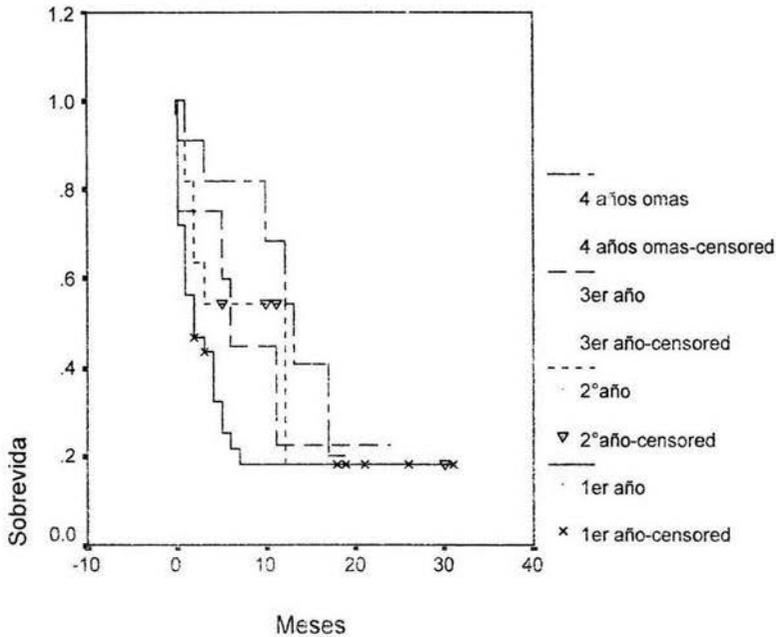
La sobrevida a un año fue de 36%, y a dos años fue de 22%.



No se encontró diferencia entre grupos de género. (Log Rank,33 $p=0.5651$)

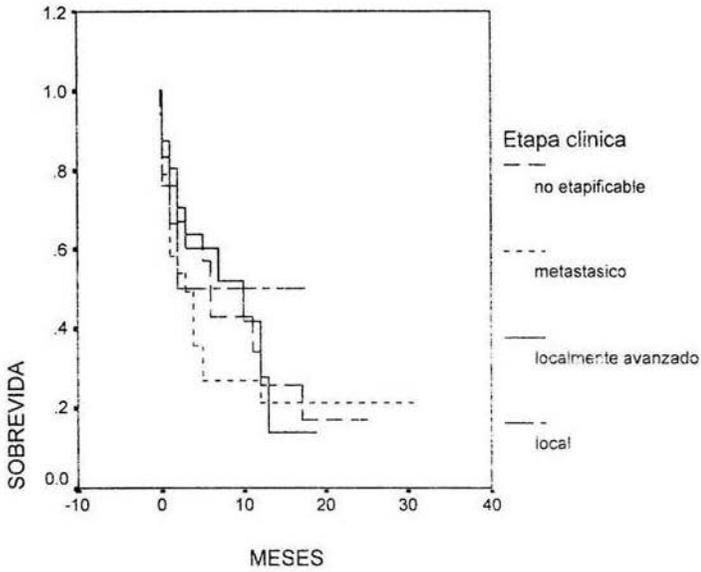


La sobrevida del primario desconocido fue de 0 a un año; del cáncer de mama es de 42% al año; tumor germinal de testículo de 18%; pulmón del 16%, melanoma 45% y linfoma 35%, riñón 1%. A dos años la sobrevida fue del 10%, cáncer de mama, 18% en los germinales de testículo y 16% en cáncer de pulmón. (Log Rank 5.71 $p=0.1266$)

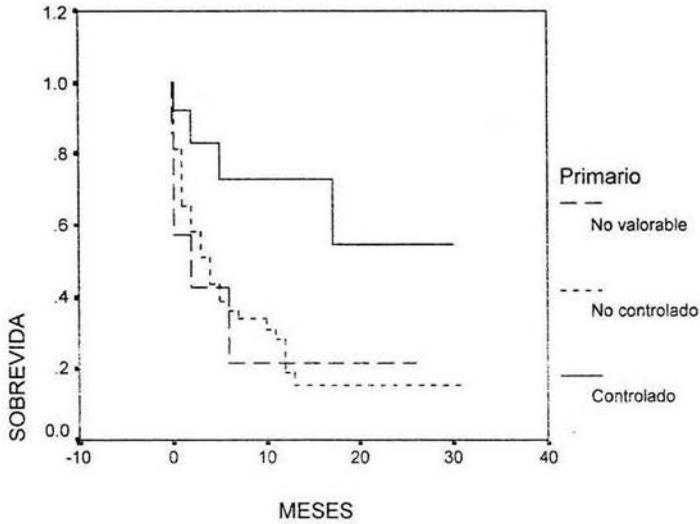


La sobrevivida al año de los pacientes que desarrollaron metástasis durante el primer año de seguimiento, es del 18%. De los diagnosticados durante el segundo año es del 52%. De los diagnosticados durante el tercer año es del 42%. Y de los que se diagnosticaron durante el 4o año o más la sobrevivida es del 31%.

La sobrevivida a los dos años de los pacientes que desarrollaron metástasis durante el primer año se mantiene en 18%. De los diagnosticados en el segundo año es del 18%. De los diagnosticados al tercer año 22% y de los diagnosticados a los 4 años o más del 20% (Lon Rank 5.71 $p=0.1266$)

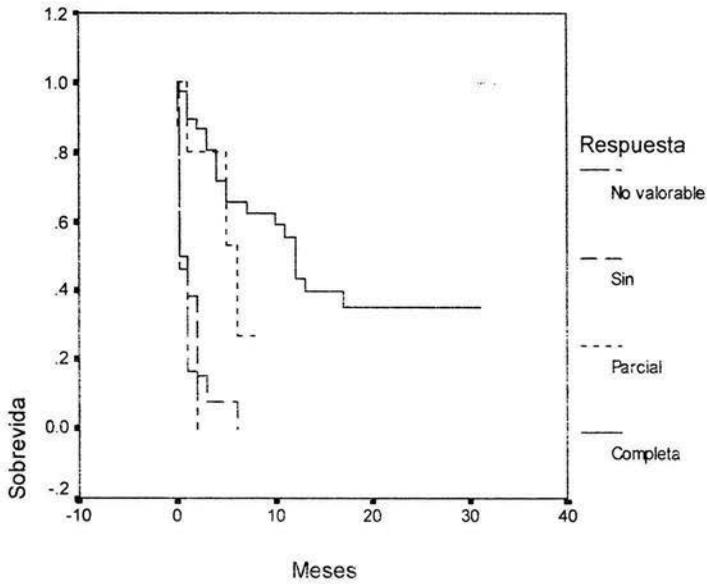


La sobrevida a dos años de los pacientes que al diagnóstico del primario este era local fue del 50%. de los localmente avanzados fue de menos del 18% y de los metastásicos del 20%. De los no etapificables fue del 18% (Log Rank 1.32 $p=0.7239$)

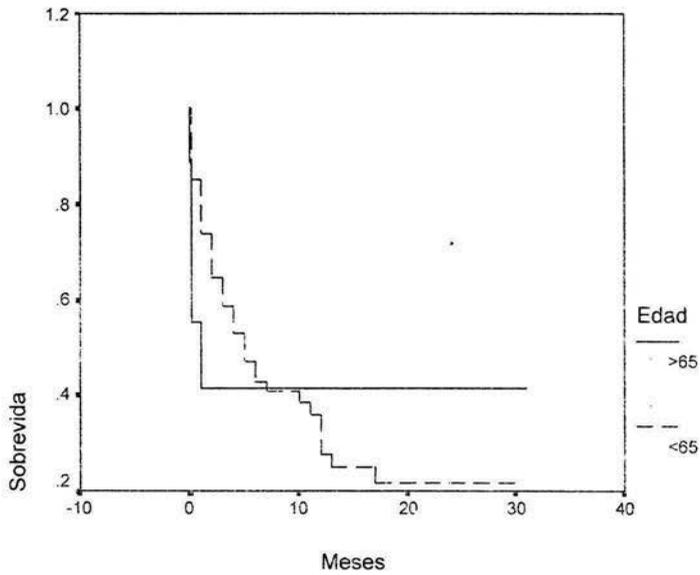


La sobrevida al año de los pacientes que tenían el primario controlado al momento de presentar la metástasis fue del 76% y del 56% a los dos años

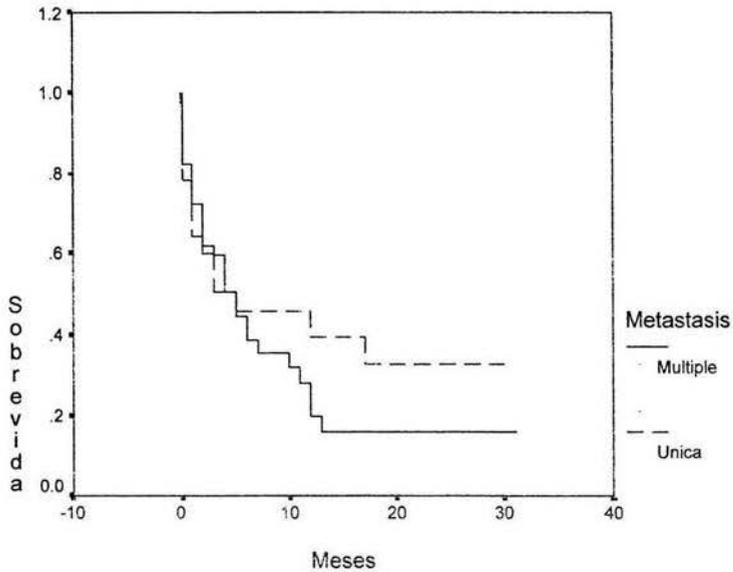
La sobrevida al año y dos años de los tumores no controlados al momento de la metástasis es del 13% y de los no valorables es del 21%. (Log Rank 6.47 $p=0.0394$)



La sobrevida de los pacientes que tuvieron respuesta completa de la metástasis cerebral a los dos años es del 35%. Los pacientes que tuvieron respuesta parcial, sin respuesta, o respuesta no valorable fallecieron antes del año (Log Rank 47.61 $p=0.0000$)



La sobrevivida a dos años de los pacientes menores de 65 años fue del 21% y de los mayores de 65 años del 40% (Log Rank .78 p=0.3759)



La sobrevivida al año de los pacientes con metástasis única es del 42% y de los de metástasis múltiples es del 18%,

La sobrevivida a los 2 años es de 36% de las metástasis únicas y del 18% de las metástasis múltiples (Long rank .77 $p=0.3800$)

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

DISCUSIÓN

Dos terceras partes de nuestros pacientes fueron mujeres, esto debido a que el principal tumor fue el de mama, en la literatura no se menciona al sexo como factor pronóstico, y en nuestro caso no existió diferencia entre sexo y la sobrevida.

El 85.7% de nuestros pacientes son menores de 65 años, Gaspar L y cols establecieron como uno de los parámetros de buen pronóstico la edad menor de 65 años, con una media de sobrevida de 7.1 meses, aunado al Karnofsky mayor de 70, primario controlado y solo metástasis al cerebro, pero nosotros encontramos en las curvas de sobrevida solo para la edad, tener menos de 65 años represento menor índice de sobrevida al año y a los 2 años.

A diferencia de la literatura la principal patología fue mama, seguida de pulmón, y se agrego en tercer lugar con el mismo porcentaje de presentación con riñón, a los tumores de germinales no seminomatosos, solo mencionados en la literatura como causa de metástasis cerebrales en población infantil.

El pulmón desarrolla las metástasis dentro del primer año del diagnóstico y en el 71.4 son sincrónicos. Los tumores de mama lo desarrollan después de los 2 años, y los germinales durante el 2 semestre de seguimiento.

El primario desconocido es el que tiene peor pronóstico en las curvas de sobrevida con sobrevida de 0%, a los 10 meses, mama tiene el mejor índice de SV al año, pero se iguala con testículo y pulmón a los 2 años, aun que en ellos la mayoría de los casos fallecen dentro del 1er año. Los casos de melanoma y linfoma fueron los que presentaron mejor sobrevida global pero fueron poco casos.

Solo el 9.5 de los casos eran inicialmente locales, y desarrollaron las metástasis mas tardíamente (4 años o mas en el 50%) y los metastásicos 2/3 partes desarrollaron metástasis durante el 1er año del diagnostico, lo que se correlaciono al analizar las curvas de sobrevida con el 50% de SV a 2 años de los locales y del 20% para los metastásicos.

Al momento del diagnostico de la metástasis solo el 20.6% el tumor primario se encontraba controlado lo que se correlaciona ampliamente con la SV del 76% al año, a diferencia del no controlado de 13%, lo cual fue ya mencionado por Gaspar y cols.

Al igual que la literatura el primer síntoma inicial de una metástasis es la cefalea (63.5% de los casos)

Uno de las principales variables que influyeron significativamente sobre la SV es la respuesta de la metástasis a la radioterapia, los que presentaron respuesta completa la curva de SV al año es de mas del 60% y a los 2 años del 35%, los de mas fallecieron antes del año Las respuesta no valorables fueron en la gran mayoría pacientes que no terminaron el tratamiento y 2/3 partes fallecieron dentro del 1er mes y los demás antes de 10s3 meses, los que no presentaron respuesta fallecieron antes de los 6 meses y los de respuesta parcial antes de los 9 meses

Todos los pacientes fallecieron con actividad tumoral pero el 51.1% sin metástasis, por lo que esta no fue la causa directa de la muerte en la gran mayoría.

Nussbaum E. y cols reportaron que las metástasis únicas presentaban una media de sobrevida de 5 meses en contra de las múltiples con una media de 3 meses ($p=0.0001$), nosotros correlacionamos el mismo hallazgo con las curvas de SV al año de 42 vs 18% únicas vs múltiples.

CONCLUSIONES

El diagnóstico principal encontrado fue el de cáncer de mama, seguido el de pulmón, se agrega el de tumor germinal no seminoma.

La sobrevivencia al año es del 33% y a los 2 años del 22%,

Los tumores locales desarrollan metástasis después de 4 años, y tienen mejor SV al año, pero a los dos años la SV es similar entre todas las etapas clínicas

Las metástasis que se presentan con tumores controlados tiene mejor SV

Los únicos dos factores que se correlacionaron significativamente con la SV fue el de tener el primario controlado al momento de presentar la metástasis y la respuesta completa a la radioterapia

Los factores de mal pronóstico fueron edad menor de 65 años, primario no controlado, primario desconocido, etapa clínica inicial metastásica, y metástasis múltiples, aunque ninguno fue estadísticamente significativo

BIBLIOGRAFIA

1. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1996;84:748.
2. Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. *Oncology of the nervous system*. Boston: Nijhoff, 1983: 341.
3. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992;31:268.
4. Davey P. Brain metastases. *Curr Probl Cancer* 1999;23:59.
5. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741
6. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastases. *Neurosurg Clin North Am.*1996;7:337.
7. Larson DA, Rubenstein JL, McDermott MW Metastatic Brain Cancer. Section 1 Treatment of metastatic Cancer En: Vincent T Devita Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg editores. *CANCER Principles and practice of oncology* 7a ed. 2005, p 2323-36
8. Lang FF, Sawaya R. Surgical treatment of metastatic brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998;14:5
9. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms.,*Arch Intern Med* 1989;149:1076
10. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494
11. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol* 1992;148:477.
12. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832
13. Wen PY, Loemer JS. Management of brain metastases. *Oncology* 1999;13:941.
14. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid tumor patients natural history and results of treatment. *Cancer* 1981 ;48:384.