

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TUMORES METASTÁSICOS CEREBRALES
SERIE DE 11 CASOS**

MARIO FLAVIO DÁVILA RIVERA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía**

Mayo 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 18 de febrero de 2014

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Especifico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“Tumores metastásicos cerebrales serie de 11 casos Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, agosto de 2010 a febrero de 2013”**; presentado por el **doctor Mario Flavio Dávila Rivera**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Miguel Romero Padilla
Asesor de Tesis

Docente Responsable Maestría en Neurocirugía
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
MRP/Roxanda U.



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 18 de febrero de 2014

Doctor
Miguel Romero Padilla
Docente Responsable Maestría en Neurocirugía
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Romero Padilla:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“Tumores metastásicos cerebrales serie de 11 casos Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, agosto de 2010 a febrero de 2013”**; presentado por el **doctor Mario Flavio Dávila Rivera**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Revisor de Tesis

Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios



Cc. Archivo
EAOG/Roxanda U.

Índice

	Contenido	Pág.
	Resumen	i
I	Introducción	1
II	Antecedentes	3
	2.1 Epidemiología	7
	2.2 Presentación Clínica	7
	2.3 Diagnóstico e Imagen	8
	2.4 Pronóstico	9
	2.5 Tratamiento Sintomático	10
	2.6 Clasificación	13
	2.7 Tratamientos Específicos	17
III	Objetivos	25
	3.1 General	25
	3.2 Específico	25
IV	Material y Métodos	26
V	Resultados	29
VI	Discusión y Análisis	34
	6.1. Conclusiones	38
	6.2. Recomendaciones	39
VII	Referencias Bibliográficas	40
VIII	Anexos	42
	a. Boleta Recolectora	42
	b. Escala de Karnofsky	44
	c. Aspectos Éticos	45
	d. Carta Comité de Investigación	47
	e. Autorización de Reproducción	49

Índice de Graficas

(Protocolo sobre manejo de número de metástasis)

Contenido	Pág.
○ Clase 1a	15
○ Clase 1b	15
○ Clase 2	16
○ Clase 3	16
○ Clase 4	17

Índice de Tablas

Contenido	Pág.
○ Tabla 1: Distribución de Edad	29
○ Tabla 2: Distribución de Sexo	29
○ Tabla 3: Capacidad de los pacientes de realizar Tareas rutinarias	30
○ Tabla 4: Histología de Tumor Primario	30
○ Tabla 5: Numero de Metástasis	31
○ Tabla 6: Localización de las Metástasis	31
○ Tabla 7: Tratamiento Adyuvante recibido	32
○ Tabla 8: Condición al Finalizar estudio	32
○ Tabla 9: Calidad de Vida de Pacientes	33
○ Tabla 10: Tiempo de Sobrevida (meses)	33

RESUMEN

En países en vías de desarrollo la sobrevida de los pacientes con enfermedades malignas está incrementando lentamente gracias a la expansión de los sistemas de salud hacia el interior del país y a la accesibilidad de las terapias apropiadas, aunque aún estamos en una etapa inicial, esa prolongación de sobrevida permite a los pacientes curarse o que tengan una enfermedad crónica que aumenta cada vez de estadio.

Cerca del 40% de los tumores primarios presentan metástasis en cohortes extranjeras revisadas, sin embargo en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala por no ser un hospital de referencia oncológico ese porcentaje no se logra captar.

Las metástasis cerebrales en esta serie, representan los casos captados y tratados durante casi dos años de vigilancia en el Hospital General de Guatemala y cumplieron con los criterios para ser incluidos en el estudio, siendo tratados principalmente con cirugía en el 91%. La terapia adyuvante realmente puede beneficiar a los pacientes cuando está bien indicada, sin embargo continua siendo una terapia no gratuita para los pacientes y no inmediata para su administración. El Instituto de Cancerología de Guatemala, Dr. Bernardo del Valle S. es una institución que beneficia y apoya a los pacientes con las terapias, pero la demanda es demasiada y esta institución es a la que los pacientes de nuestros hospitales nacionales pueden acceder.

Los pacientes en esta serie de casos, el 45% presentaron una metástasis cerebral única, el resto de pacientes presentaron 2, 3 y hasta cuatro lesiones, a pesar de ser una muestra pequeña, presenta similitud también en cuestión de sitio de origen y sobrevida. Aun con la terapia combinada de cirugía y radioterapia la mayoría de pacientes presento supervivencia menor a un año y la calidad de vida no fue mejor a la de inicio de tratamiento.

Es importante recalcar que no todos los pacientes con metástasis cerebrales son candidatos para un tratamiento quirúrgico combinado con radioterapia y/o quimioterapia y está demostrado que los pacientes menores de 65 años, con lesión primaria controlada y buen estado clínico pueden beneficiarse de dicho tratamiento.

I INTRODUCCION

El desarrollo de metástasis cerebrales no solo es una de las complicaciones más temidas por los pacientes sino que a menudo ocasiona que los médicos retiren el tratamiento del cáncer sistémico. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento precoz de las metástasis cerebrales suele aliviar o resolver el déficit neurológico y mejorar la calidad de vida del paciente. Esto implica que dependiendo del estado sistémico de la enfermedad y de la localización de las metástasis, muchos enfermos son candidatos a la resección quirúrgica.

La literatura muestra unas cifras variables en cuanto al origen del tumor primario responsable de las metástasis cerebrales, siendo el pulmón el principal órgano que metastatiza a cerebro, seguido de mama, región colo-rectal, cáncer de piel como el melanoma, la región anal, tiroides y menor caso los tumores de origen desconocido.

Los síntomas de los pacientes dependen del número, tamaño y localización de las metástasis y generalmente son manifestaciones progresivas a lo largo de días o semanas aunque pueden aparecer de forma aguda con una crisis epiléptica o a consecuencia de un sangrado tumoral más frecuentemente por melanoma o coriocarcinoma.

Para el diagnóstico de las metástasis cerebrales el estudio de Tomografía Axial Computarizada (TAC) con medio de contraste intravenoso es la prueba más frecuentemente realizada ante tal sospecha, aunque la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con gadolinio es la prueba más sensible y esta indicada si la TAC no resulta útil o se requiere más información.

El pronóstico de estos pacientes ha sido estudiado en varios ensayos anteriormente mostrando supervivencias de 1-2 meses sin tratamiento, 2-3 meses con cortico terapia y 3-6 meses con radioterapia, sin embargo un buen estado clínico (Karnofsky) del al menos 70 puntos, tumor primario controlado y sin otra lesión metastásica extracraneal pueden tener una mejor supervivencia. El tratamiento puede ser únicamente sintomático con corticosteroides y tratamiento anticonvulsivante.

Entre los tratamientos específicos la cirugía es la piedra angular para ofrecer mejor pronóstico al paciente, tanto en lesiones pequeñas como en aquellas grandes con gran edema perilesional, sin embargo asociarla a Radioterapia Total al Cráneo puede ser más efectivo. Entre otros tratamientos se incluye la Radiocirugía Estereotáctica, la Quimioterapia aunque en estos casos su papel no está claramente definido y algunos fármacos como la Temozolamida, el Topotecan y el Gefitinib que son fármacos que actúan a nivel de ADN.

II ANTECEDENTES:

Las metástasis cerebrales (MC) constituyen una manifestación única y diferenciada en el cáncer diseminado, no sólo por su frecuencia, ya que superan en este sentido a los tumores primarios de esta localización, sino también por su severa morbi-mortalidad. Su abordaje se ha modificado en gran manera en las últimas décadas por diversos motivos; por un lado existe un aumento en los diagnósticos ya que los avances en los tratamientos oncológicos permiten una supervivencia cada vez mayor, y la selección de recaídas en áreas menos accesibles a los tratamientos sistémicos (dificultad en atravesar la barrera hematoencefálica); por otro lado el progreso en la tecnología de la imagen puede detectar una afectación incipiente, o por el contrario una afectación múltiple no visible con técnicas más antiguas, lo cual es imprescindible para la optimización del tratamiento en cada caso. Finalmente, el desarrollo de los tratamientos neuro-quirúrgicos y radioterápicos permite mejorar, el manejo local en estos pacientes.

En hospitales oncológicos el 15-20% de pacientes desarrollan síntomas que requieren la consulta del neurólogo. Las complicaciones neurológicas en pacientes con cáncer pueden clasificarse en metastásicas y no metastásicas. Debido a que estas complicaciones pueden debutar con una sintomatología parecida, su diagnóstico es complejo y, en general, requiere evaluaciones especializadas tanto clínicas como de laboratorio. En estas pacientes alteraciones neurológicas comunes tienen etiologías infrecuentes o únicas. Por ejemplo, los infartos isquémicos cerebrales se deben más frecuentemente a endocarditis trombotica no bacteriana o coagulación intravascular diseminada que a causas aterotrombóticas. Asimismo, los pacientes neoclásicos suelen desarrollar infecciones sistémicas y del sistema nervioso que son infrecuentes en pacientes no neoclásicos y cuya etiología varía en función del déficit inmunológico

Específicos del tipo de cáncer o tratamientos administrados. Existen, además, alteraciones denominadas síndromes paraneoplásicos cuya etiología es poco conocida, pero cada vez es más evidente que mecanismos autoinmunes contra el sistema nervioso (probablemente desencadenados por el cáncer) están involucrados en su patogénesis.

Esta revisión se centra en el diagnóstico y manejo de las complicaciones neurológicas metastásicas, concretamente las metástasis cerebrales y la compresión medular. La selección de estas dos complicaciones se debe a dos razones: 1) las metástasis cerebrales constituyen la complicación neurológica más frecuente, y 2) el diagnóstico de la compresión medular constituye una verdadera urgencia neurológica.

METÁSTASIS CEREBRALES

El desarrollo de metástasis cerebrales no sólo es una de las complicaciones más temidas por los pacientes sino que a menudo ocasiona que los médicos retiren el tratamiento del cáncer sistémico. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento precoz de las metástasis cerebrales suele aliviar o resolver el déficit neurológico (al menos durante un período) y mejora y prolonga la calidad de vida del paciente. Aproximadamente el 25% de pacientes con cáncer tienen metástasis intracraneales al fallecer. Además de metástasis localizadas en otras estructuras intracraneales (base de cráneo, dúrales y leptomenínges, el 15% de pacientes tienen metástasis cerebrales. El 10% de las metástasis intracraneales son exclusivamente cerebrales. Cualquier tipo de cáncer puede ocasionar metástasis cerebrales, pero algunos tumores, como el melanoma y el cáncer de pulmón de células pequeñas, tienen predilección por metastatizar en el cerebro, y otros como el cáncer de ovario, próstata y linfoma de Hodgkin raramente lo hacen. Los estudios autópsicos, al igual que los estudios con neuroimagen demuestran que la mayoría de los pacientes tienen una (50%) o dos (20%) metástasis cerebrales.

Esto implica que dependiendo del estado sistémico de la enfermedad y de la localización de las metástasis, muchos enfermos son candidatos a la resección quirúrgica. Las metástasis cerebrales más frecuentes provienen del cáncer de pulmón (adenocarcinoma o cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de mama y melanomas. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con metástasis cerebrales tienen metástasis pulmonares, pero los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación del cáncer. La mayoría de las metástasis cerebrales se originan por embolización de células neoplásicas en el cerebro, y por tanto se localizan en la zona limítrofe entre la sustancia blanca y gris. Los linfomas y melanomas muestran predilección por la sustancia gris. Las metástasis crecen comprimiendo, en lugar de destruir las estructuras cerebrales vecinas, y en general tienen una buena demarcación tanto macroscópica como microscópica, lo que facilita la resección quirúrgica completa. La distribución relativa de las metástasis cerebrales está en función del volumen de flujo sanguíneo en cada región o lóbulo cerebral. Una excepción son los tumores de localización pélvica (próstata, útero) y tracto digestivo, que tienden a metastatizar en el cerebelo. Los síntomas iniciales más frecuentes de metástasis cerebrales son cefalea (50%), crisis convulsivas (15%), alteración de funciones mentales (33%), déficit motores (30%), ataxia (20%) y trastornos del habla (afasia y disartria) (12%). Las cefaleas pueden sugerir hipertensión intracraneal (predominio matutino con mejoría espontánea posterior), ser

inespecíficas, o simular una migraña. Pacientes con hipertensión intracraneal pueden presentar aumentos transitorios de presión, 'ondas de presión', que se traducen por síntomas transitorios: aumento de cefalea, diplopía, episodios de oscurecimiento visual al incorporarse de la cama o levantarse de sillas y fluctuación del estado de vigilia o déficit motores. Las 'ondas de presión' son frecuentes y puede confundirse con crisis epilépticas accidentes isquémicos transitorios. Sólo el 25% de los pacientes con metástasis en fosa posterior o región supratentorial muestran papiledema en la exploración inicial. La RMN y la TAC cerebral son las exploraciones de elección en el diagnóstico de las metástasis cerebrales. Las metástasis suelen manifestarse como nódulos de contorno regular o irregular, que captan contraste y se acompañan de edema perilesional. Es importante considerar que lesiones de similar aspecto radiológico, como un absceso cerebral o tumor primario cerebral, pueden coexistir en pacientes con cáncer. Por esta razón, en pacientes con cáncer con una lesión única cerebral debe considerarse la resección quirúrgica (biopsia estereotáxica si la lesión es inaccesible), lo cual resuelve a la vez el problema del diagnóstico histológico y el tratamiento de la lesión. La estrategia terapéutica de las metástasis cerebrales depende del estado neurológico del paciente (estable o inestable). El paciente inestable o descompensado es el que muestra síntomas de hipertensión intracraneal grave y peligro de herniación cerebral, o se encuentra en estado epiléptico. El tratamiento del paciente en estado neurológico inestable o descompensado y peligro de herniación cerebral consiste en: hiperventilación, utilización de agentes hiperosmolares (manitol) y corticosteroides (dexametasona). La hiperventilación es la técnica más rápida –aunque también transitoria– para disminuir la presión intracraneal y evitar o revertir la herniación cerebral. El paciente inconsciente deberá ser intubado, lo cual permite al mismo tiempo evitar la aspiración pulmonar. Las crisis convulsivas son la primera manifestación de las metástasis cerebrales en un 15-20% de pacientes; sin embargo, un 30-35% de pacientes con metástasis cerebrales presentan crisis convulsivas a lo largo de la enfermedad. Las crisis convulsivas pueden agravar el edema de las metástasis cerebrales y aumentar el peligro de herniación cerebral. El manejo de las crisis convulsivas y estado epiléptico en pacientes con metástasis cerebrales es similar al de pacientes no neoplásicos.

La mayoría de neuroncólogos desaconsejan el uso profiláctico de antiepilépticos en pacientes con metástasis cerebrales que nunca han desarrollado crisis. Sin embargo, hay tres excepciones: 1. Pacientes con metástasis localizadas en áreas epileptógenas (corteza motora, región temporolímbica); 2. Metástasis de melanoma, puesto que estas metástasis suelen localizarse en la sustancia gris cortical y ocasionar convulsiones, y 3. Cuando hay sospecha de metástasis cerebral y va a realizarse una TAC con contraste yodado; estos pacientes deben

recibir diacepam o loracepam unos 30-45 minutos antes de practicar la TAC debido a que el contraste puede inducir crisis. Después de estabilizar neurológicamente al paciente, el tratamiento de las metástasis cerebrales debe individualizarse en función del número y localización de las mismas, el estado funcional del paciente, y el estadio de la enfermedad neoplásica sistémica. Las situaciones más frecuentes se comentan a continuación: 1. Paciente con metástasis cerebrales múltiples o única con enfermedad metastásica generalizada cuya esperanza de vida es de pocos meses. En este caso el tratamiento paliativo con dexametasona y radioterapia holocraneal es razonable; 2. Paciente con una o dos metástasis cerebrales accesibles quirúrgicamente en el que: a) no hay evidencia de enfermedad sistémica, b) el cáncer sistémico es susceptible de resección quirúrgica, o c) el cáncer sistémico puede controlarse mediante quimioterapia o radioterapia durante meses o años.

En estos casos (a, b y c) debe considerarse la extirpación quirúrgica de las metástasis. La radiocirugía es una buena alternativa para pacientes con un número discreto de metástasis, cuyo tamaño sea inferior a 3 cm y en los que la localización de las metástasis o el estado general del paciente desaconsejen la cirugía. La radiocirugía se utiliza con mucha frecuencia cuando una o varias metástasis previamente irradiadas muestran signos de progresión o recurrencia.

En general, la radioterapia es el tratamiento paliativo más utilizado en el tratamiento de las metástasis cerebrales; entre un 66 y un 75% de pacientes mejoran clínicamente. La supervivencia media de los pacientes tratados con radioterapia es de entre 3 y 6 meses; el 10-15% de pacientes sobreviven 1 año. Las metástasis de linfoma, coriocarcinoma y cáncer de pulmón de células pequeñas, sean únicas o solitarias, deben tratarse inicialmente con quimioterapia, y si no responden con radioterapia. Otras situaciones en las que se puede considerar la resección quirúrgica de metástasis cerebrales son la falta de respuesta a la radioterapia, el desarrollo de síntomas neurológicos progresivos e incontrolables, y la recurrencia de metástasis únicas o solitarias.

EPIDEMIOLOGÍA

Suponen el 20-30% de las neoplasias cerebrales. En series realizadas sobre autopsias, el 15% de los pacientes oncológicos las presentaban. En series sobre estudios poblacionales aparecían en el 8.5% de los casos, encontrándose una incidencia acumulativa a los 5 años según los distintos primarios de 16%, 10%, 7%, 5% y 1% en cáncer de pulmón, renal, melanoma, mama y colorrectal respectivamente. La literatura muestra unas cifras variables en

cuanto al tipo de primario responsable (en adultos) de las MC: 18-64% en el cáncer de pulmón, 2-21% en mama, 2-12% en colo-rectal, 4 -16% en melanoma, 1-8% en riñón, 1-10% en tiroides y 1-18% de primario desconocido. En el 60-80% de los casos aparecen en pacientes con cáncer ya conocido, con un intervalo medio de aparición de la MC de 12 meses; en determinadas patologías como melanoma, mama, riñón o ginecológico, esta cifra es de 2-3 años. En el 20-30% restante aparecen de forma sincrónica con el diagnóstico del primario. La edad más frecuente de aparición es entre los 55 y 65 años y la localización preferente es en hemisferios cerebrales (80%), 15 % en cerebelo y 5% en núcleos de la base y tronco del encéfalo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA:

Producen síntomas en más de 2/3 de los casos. Su naturaleza y severidad depende del tamaño, número y localización. Generalmente las manifestaciones son progresivas a lo largo de días o semanas aunque pueden aparecer de forma aguda por una crisis epiléptica (10-20%), o a consecuencia de un sangrado intratumoral (5-10%), más frecuente en melanomas o coriocarcinoma, con un debut semejante a un ACV.

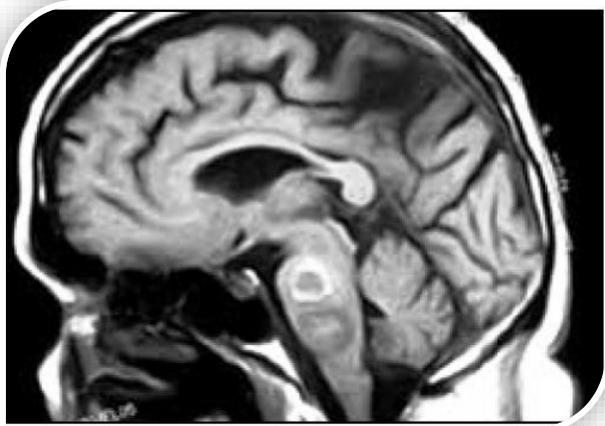
Los síntomas de presentación más frecuentes son: cefalea (24-53%), déficit motor focal (16-40%), alteraciones del estado mental (24-31%), crisis epiléptica (15%) y ataxia (9-20%).

Entre 15 y 40% de los pacientes con cáncer desarrollan en algún momento metástasis cerebrales (MC)¹. En los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) existen más de 100.000 casos nuevos de MC cada año. Si esta cifra se compara con los 17.000 casos anuales de tumores primarios cerebrales, se concluye que las MC son las lesiones tumorales intracraneanas más comunes¹⁻⁴. Sin embargo, no son los tumores intracraneanos que con mayor frecuencia se operan, se estima que alrededor de 20-25% de las MC llegan a tener indicación quirúrgica.

Los candidatos a cirugía son los pacientes con los mejores factores pronósticos, tales como: edad, enfermedad sistémica controlada, buen estado funcional (Karnofsky), usualmente no más de dos lesiones y localización en área no elocuente^{2, 4}. En 40 - 60% de los pacientes con MC, la causa de muerte es consecuencia de la enfermedad primaria y no debido a la lesión cerebral.

El pronóstico no es bueno y sólo 12-20% de los pacientes sobreviven un año desde el diagnóstico, aunque en pacientes seleccionados con cáncer de mama y buenos factores

pronósticos, la sobrevida puede llegar a ser superior a los 5 años⁷. Si se decide no dar tratamiento, la sobrevida media es de 1 mes, si se trata sólo con corticoides puede llegar a los dos meses, si se agrega radioterapia holocerebral puede llegar a ser de 3 a 6 meses y si se realiza tratamiento quirúrgico asociado a radioterapia complementaria la sobrevida puede prolongarse entre 11 meses y un año¹. En la medida que mejoran los tratamientos oncológicos, aumenta el tiempo de sobrevida de pacientes con cáncer, pero también aumenta la cantidad de pacientes que comienza a presentar MC.



DIAGNÓSTICO E IMAGEN:

En la historia clínica es importante recoger aparte de la descripción detallada de la clínica que le lleva a urgencias, los antecedentes personales oncológicos y no oncológicos, hábitos tóxicos, antecedentes familiares, así como síntomas y signos digestivos, respiratorios, urológicos, presencia de nódulos y adenomegalias o manchas en la piel. La realización de una exploración neurológica y física completa incluye la valoración del estado general (performance estatus) que posee una implicación pronóstica y terapéutica. Aparte de una analítica completa, la realización de marcadores tumorales orientados según la historia clínica ayudará al diagnóstico en casos de neoplasias no conocidas previamente (20% de los casos). El estudio de TAC con contraste iv. Es el más frecuentemente realizado ante la sospecha de MC, aunque la RMN con gadolinio es la prueba más sensible y está indicada si el TAC no resulta diagnóstico o se requiere información adicional.

Aproximadamente el 20% de pacientes con diagnóstico de MC única en TAC, presentan múltiples lesiones tras el estudio con RMN, y este dato es imprescindible en la selección de determinados tratamientos. Las dos características principales que presentan peor detección con el TAC frente a RMN son el diámetro pequeño y la localización fronto-temporal.

En casos de MC única las posibilidades dentro del diagnóstico diferencial son más amplias incluyendo tumor primario cerebral, absceso e infecciones cerebrales (importante en pacientes con inmunodeficiencias severas), granuloma, ACV o lesiones por esclerosis múltiple. Si el diagnóstico de MC es dudoso se debe considerar la realización de una biopsia, y más aún en el caso de tumor primario desconocido tras el estudio de extensión, o en ausencia de otra localización accesible; en pacientes con antecedente neoplásico y lesión cerebral única, la realización de dicho procedimiento demostró una lesión no metastásica en el 11% de los casos (tumor primario, absceso o proceso inflamatorio).



PRONÓSTICO

En los pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, los estudios clásicos encuentran unas supervivencias (Sv) de 1-2 meses sin tratamiento, 2-3 meses con corticoterapia y 3-6 meses con radioterapia (RT). La RTOG (Radiation therapy Oncology Group), tras estudiar más de 1100 pacientes con MC incluidos en distintos estudios, desarrolló un sistema de estadificación en tres grupos, basado en factores pronósticos. El grupo 1 lo integran pacientes con 65 años o menos, un índice de Karnofsky de al menos 70%, con tumor primario controlado y sin metástasis extracraneales. La supervivencia mediana en éstos era de 7.1 meses. Al grupo 3 pertenece cualquier paciente con un Karnofsky menor de 70% y su Supervivencia mediana es de 2.3 meses. El resto de pacientes, que integran el grupo 2 tienen una Supervivencia de 4.2 meses.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los corticosteroides están indicados en pacientes con MC que presentan edema sintomático y su mecanismo de acción se atribuye a la reducción de la permeabilidad de los capilares del tumor. El fármaco de 1ª elección es la dexametasona con dosis de carga de 12-16 mg, aunque si la clínica es grave con riesgo de herniación cerebral o status epiléptico se pueden administrar hasta 32-64 mg. ó 40-100 mg/m² ± manitol. La dosis de mantenimiento generalmente recomendada es de 4 mg/6h, aunque puede variar entre 4-8 mg/día hasta 40-100 mg/día repartido en 4 dosis (8) La mayoría de los pacientes mejora clínicamente en las primeras 24-72 h. aunque la imagen de edema en TAC o RMN suele evolucionar más lentamente.

El tratamiento anticonvulsivante no se recomienda de forma preventiva; se puede valorar en casos de alto riesgo como son MC en el córtex motor, metástasis sincrónicas cerebrales y leptomeníngeas o MC múltiples de melanoma. El fármaco más utilizado es la Fenitoína (también carbamecepina o ácido, valproico) con dosis de carga de 15-18 mg/kg/24 h. repartida en 3 dosis, y dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/24 h. fraccionada en 3 dosis.

El primer paso cuando se ha diagnosticado un tumor cerebral presuntamente metastático es aliviar o prevenir los síntomas y complicaciones que puedan devenir del mismo hasta que se haya iniciado el tratamiento.

Uso de corticoides

El tratamiento habitual es el uso de corticoides para el manejo del edema cerebral vasogénico secundario a la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) que puede agravar los síntomas o aún ser responsable de ellos. La administración de dexametasona 16 mg/día es habitual, aunque dosis menores pueden ser efectivas y en casos muy severos pueden administrarse 32 mg/día, siempre acompañado de protección gástrica. Las dosis son variables y se ajustan a la respuesta terapéutica que produce muy rápidamente un efecto beneficioso sobre los síntomas (entre 24-72 hs del inicio del fármaco) en aproximadamente el 75% de los pacientes. La corticoterapia se mantiene con la menor dosis útil para evitar los numerosos efectos adversos para el enfermo hasta finalizar la terapéutica. Luego de la cirugía en general pueden discontinuarse en forma progresiva. En caso de radiocirugía, en ocasiones el edema puede persistir más tiempo y el requerimiento de corticoides puede prolongarse. Rara vez puede presentarse un paciente con severa hipertensión endocraneana y riesgo vital,

que requiera el uso de diurético osmótico como el manitol u otras medidas de rescate para su manejo.

Uso de anticonvulsivantes

La epilepsia es una condición neurológica caracterizada por la recurrencia de crisis no provocadas. Una crisis epiléptica es un episodio estereotipado súbito que produce cambio en la actividad motora, sensación, comportamiento, emoción, memoria, o conciencia debido a una descarga electroclínica anormal en el cerebro. La epilepsia se diagnostica cuando existe recurrencia de las crisis, es decir cuando existen por lo menos más de dos episodios de crisis no provocadas.

La epilepsia no es una condición uniforme, sino que comprende diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos. La severidad depende del tipo de síndrome que presente el paciente. Las crisis pueden ser generalizadas o parciales. El tipo de crisis en las epilepsias parciales depende del área epileptógena comprometida en la descarga. La etiología de las crisis es variada pudiendo corresponder a tumores de SNC, metástasis cerebrales, enfermedades cerebrovasculares, malformaciones del desarrollo cortical, patología perinatal, infecciones del SNC, traumatismos craneoencefálicos, esclerosis del hipocampo entre otras. En las metástasis cerebrales, el 20% de los pacientes debutan con una crisis convulsiva como síntoma inicial.

En el inicio del tratamiento de un paciente con epilepsia se recomienda que los pacientes, a fin de disminuir la toxicidad potencial, comiencen el tratamiento con una sola droga antiepiléptica (monoterapia) Si el tratamiento inicial es ineficaz, se puede cambiar por otra droga como monoterapia. La monoterapia se inicia a dosis graduales hasta obtener el control de las crisis o hasta la aparición de eventos adversos inaceptables. Alrededor de un 30% de los pacientes continúa teniendo crisis con monoterapia. En estos pacientes que no responden, se utiliza la terapia adjunta con dos o más drogas (politerapia). Los cambios de una droga a otra deben realizarse con precaución, con un lento descenso de la primera droga conjuntamente a la incorporación paulatina de la segunda, (la segunda droga debe haber alcanzado niveles terapéuticos útiles antes de comenzar el descenso de la primera).

El tratamiento debe iniciarse con la droga de primera línea recomendada para el tratamiento del tipo de crisis del paciente. La evidencia de cuál de las drogas actualmente

disponibles se debe utilizar en primera línea proviene de los estudios clínicos randomizados y controlados.

Las Metástasis cerebrales provocan crisis de inicio parcial, cuya sintomatología dependerá del sitio del cerebro en que se origine la lesión.

La carbamacepina es actualmente entre las drogas clásicas, la droga de primera línea para el tratamiento de crisis parciales.

La decisión de comenzar con una de las nuevas drogas antiepilépticas aprobadas para ser usadas en monoterapia en pacientes con epilepsia parcial, se debe efectuar en caso de que existan contraindicaciones para el uso de las drogas de primera línea, o existen interacciones farmacológicas que limitan el uso de dicha droga, o existe pobre tolerabilidad a la misma.

Si el paciente falla a la primera línea de tratamiento es posible probar otra droga en monoterapia. En principio la segunda droga se adiciona a la primera hasta alcanzar niveles terapéuticos útiles y, paulatinamente, se va retirando la primera droga que recibiera el paciente. La falta de respuesta a una primera droga antiepiléptica reduce en forma considerable la posibilidad de responder a las drogas subsiguientes.

En el manejo de los enfermos que no responden a las drogas en monoterapia se debe utilizar politerapia. Podría definirse a un enfermo como refractario cuando el enfermo no ha logrado obtener un buen control de sus crisis luego del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas por el término de 2 años, o al menos cuando se han llegado a niveles plasmáticos útiles de las 2 drogas utilizadas en monoterapia. Para la combinación de fármacos es conveniente utilizar una droga basal y a esta adicionarle otra droga. En general esta droga adicionada es conveniente que sea de las “nuevas”, debido al menor índice de interacciones y eventos adversos observados con estas medicaciones.

Las drogas nuevas que pueden adicionarse a las clásicas para el tratamiento de pacientes refractarios al tratamiento son topiramato, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, oxcarbacepina, gabapentin, tiagabina y zonisamida. El felbamato y vigabatrina deben utilizarse solo ante pacientes que hayan fracasado a todas las drogas anteriores, debido a su potencial toxicidad hematológica y hepática para el felbamato y ocular para la vigabatrina.

Profilaxis anticonvulsivante

En el caso de las, el uso empírico de profilaxis anticonvulsivante es controversial dado que los resultados de estudios retrospectivos y randomizados no demostrarían que las drogas antiepilépticas reduzcan significativamente el riesgo de padecer una crisis cuando son utilizadas profilácticamente. Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios y el potencial de toxicidad e interacciones medicamentosas que presentan estas drogas (por ejemplo, debido a la capacidad inductora de los microsomas hepáticos disminuyen la eficacia de los corticoides y de los agentes quimioterápicos), resulta necesario dilucidar si deben o no ser usados como profilaxis para el desarrollo de convulsiones en pacientes con.

No hay diferencia estadísticamente significativa entre tratar o no tratar con anticonvulsivantes a estos pacientes en relación al posterior desarrollo de crisis, con una tendencia a favor del grupo sin tratamiento. En general no hubo una disminución significativa tampoco en el análisis por subgrupo de tipo tumoral ni tampoco en los diferentes antiepilépticos usados.

En conclusión, a la luz de los resultados actuales no existe evidencia que la terapia de profilaxis anticonvulsivante disminuya la incidencia de convulsiones en pacientes con metástasis cerebrales y sin antecedentes de convulsiones (evidencia clase IA), por lo cual los pacientes con sin el antecedente de convulsión no deben recibir tratamiento con anticonvulsivantes (recomendación grado A).

CLASIFICACION

El conocimiento de los factores pronósticos es de suma utilidad para determinar la selección de los pacientes que se pueden beneficiar con terapia. En este sentido la clasificación de Recursive Partitioning Analysis (RPA) de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ha permitido conformar 3 grupos pronósticos de acuerdo a la sobrevida global en los pacientes tratados con radioterapia.

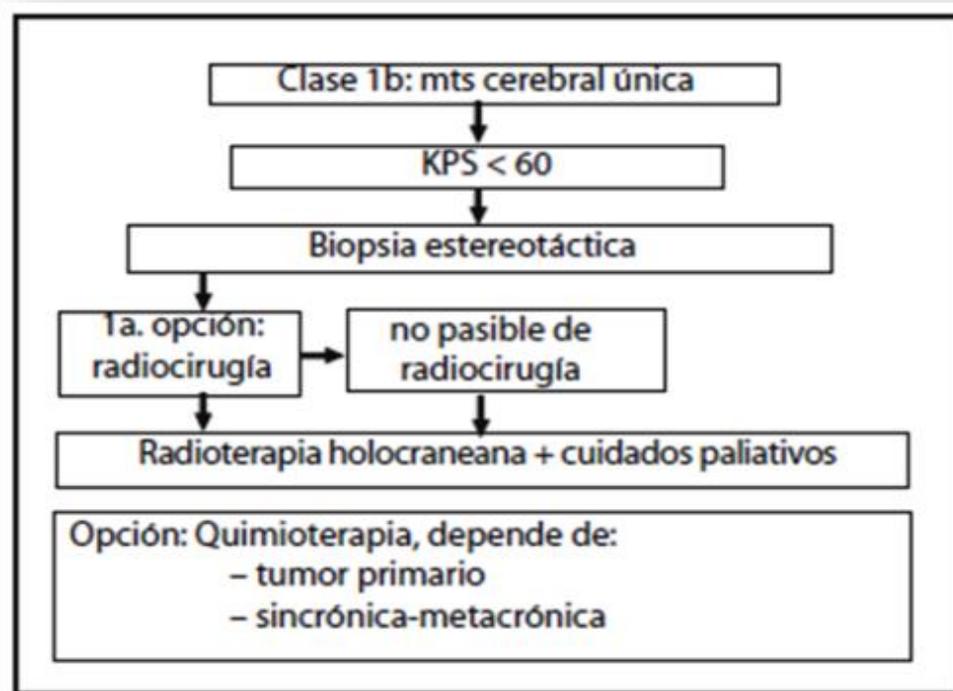
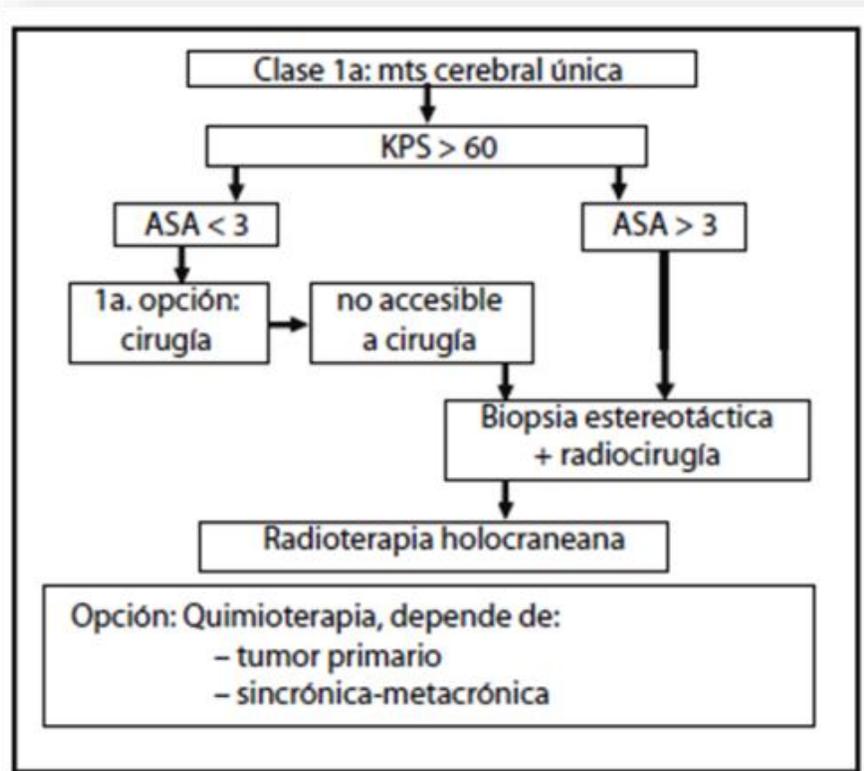
Toman en cuenta el índice de Karnofsky 70, la edad 65 años, enfermedad primaria controlada, número de Metástasis y presencia de metástasis extracraneales. Nosotros además del Karnofsky, hemos añadido el score de ASA (clasificación de riesgo anestésico para la cirugía de la American Society of Anesthesiologists), como factor pronóstico para estimar comorbilidades y estado de salud previo a la cirugía y también consideramos que el valor de Karnofsky 60 sería un límite adecuado.

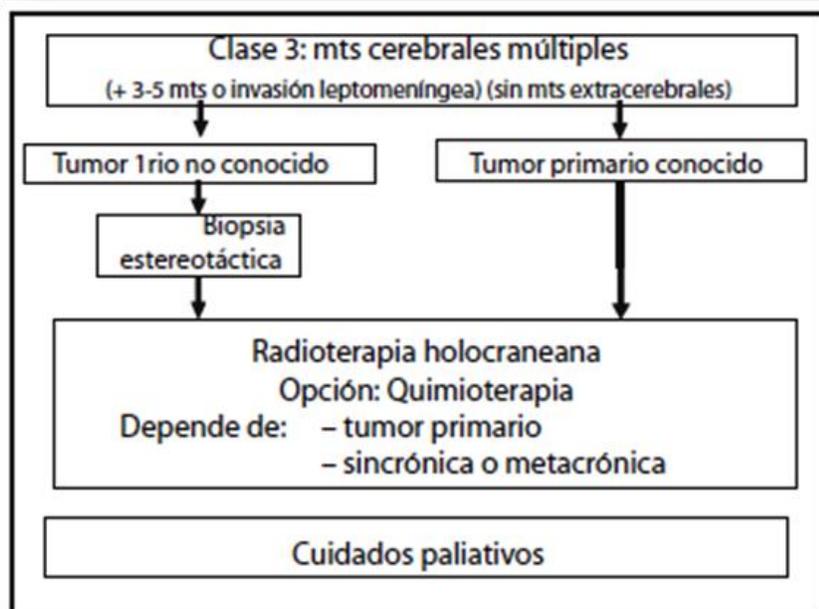
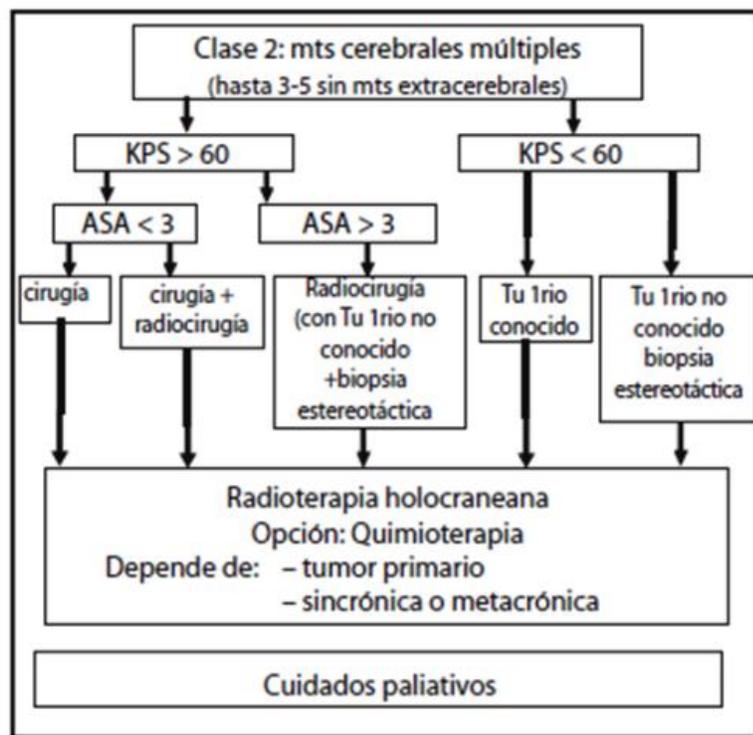
También existen otras consideraciones importantes a la hora de la toma de decisiones terapéuticas que no están presentes en la clasificación RPA. Por ejemplo, si el Karnofsky es dependiente del déficit neurológico y puede ser rápidamente corregido con algún tratamiento, el tipo de tumor primario, su radiosensibilidad y/o quimiosensibilidad, efectos adversos de los tratamientos y si se trata de MTS recurrente o de nueva siembra.

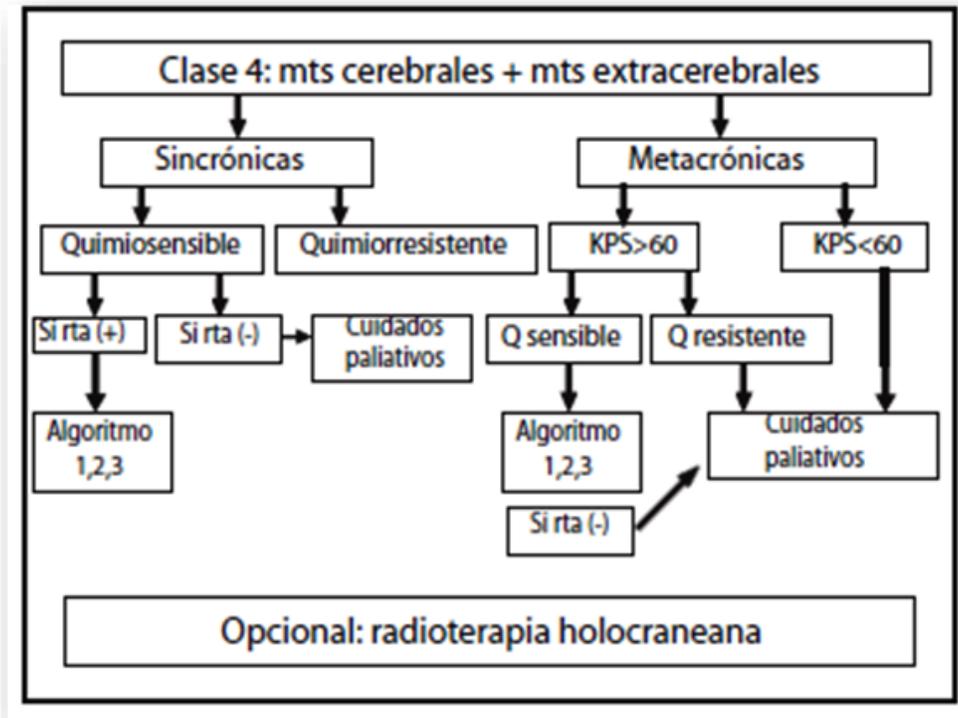
En el caso de metástasis (MTS) múltiples, no hay acuerdo en un número determinado de lesiones para decidir la conducta terapéutica. Creemos que no resulta práctico limitarse a un número exacto de MTS, por lo que consideramos un número variable entre un mínimo de 3 y un máximo de 5 lesiones, y la decisión de considerar 3, 4 o 5 lesiones dependerá de las localizaciones y tamaño y tipo de tumor de origen. Por ejemplo, las lesiones metastásicas de algunas enfermedades neoplásicas como el cáncer pulmonar de células pequeñas, tumores germinales, mieloma múltiple, leucemias o linfomas son tratados habitualmente mediante quimioterapia y/o radioterapia, y en estos casos las terapias locales como cirugía o radiocirugía no son la recomendación.

Excepción hecha de estas situaciones, la clasificación que elaboramos para la toma de decisiones es la siguiente:

- Clase 1a: Metástasis única, mayor 60
- Clase 1b: Karnofsky menor 60
- Clase 2: Metástasis múltiples (hasta 3) sin extracerebrales
- Clase 3: Más de 3 o con invasión leptomeníngeas sin metástasis extracerebrales
- Clase 4: Metástasis cerebrales + metástasis extracerebrales







TRATAMIENTOS ESPECIFICOS

Cirugía

Los objetivos de la cirugía son la confirmación del diagnóstico y el alivio rápido de los síntomas. Es un procedimiento de baja morbilidad, que provee buenos resultados y que produce una recuperación neurológica muy veloz al resolver el efecto de masa y el edema cerebral, permitiendo discontinuar los corticoides.

Los factores a considerar para la indicación quirúrgica incluyen: estado del paciente (edad, Karnofsky y co-morbilidades), número de MTS, y ausencia de MTS extracraneales.

En los pacientes con MTS cerebral única, el Karnofsky es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, por lo que es muy importante identificar si dicho status puede ser corregido con la resección de la metástasis cerebral o si el Karnofsky es dependiente de la enfermedad neoplásica sistémica. Los pacientes con MTS única, Karnofsky alto, que son independientes a pesar del déficit y que no tienen MTS extracraneales son generalmente los mejores candidatos para la cirugía.

Los tumores grandes, accesibles, y con efecto de masa son de resorte quirúrgico. También la cirugía es el tratamiento apropiado para el tumor pequeño que cursa con gran edema perilesional, o cuando presenta necrosis lo que los hace poco respondedores a los tratamientos radiantes. Cuando la lesión asienta en la fosa posterior, el tratamiento preferido también es la cirugía resectiva porque la radioterapia puede aumentar el edema y complicar la situación. Menos frecuente es la indicación por hidrocefalia obstructiva. Algunos pacientes que recibieron tratamientos previos con radioterapia o radiocirugía, y que tuvieron fracaso en el control de la/las MTS o sufrieron radionecrosis sintomática son candidatos para la cirugía sin mayores problemas. Los tumores pequeños, accesibles y que tienen escaso edema perilesional pueden ser tratados indistintamente con cirugía o con radiocirugía. Los tumores pequeños <3 cm profundamente localizados se benefician de radiocirugía, pero no así los profundos de mayor tamaño que tienen un riesgo aumentado de radio toxicidad.

En los pacientes con MTS cerebrales múltiples, la causa de muerte suele ser la progresión de la enfermedad neurológica. Por este motivo, cuando hay lesiones múltiples pero sin MTS extracraneales, los pacientes con buen status funcional podrían beneficiarse de cirugía, radiocirugía, o de la combinación de ambos métodos para alivio rápido de la lesión más sintomática con cirugía y control de las restantes con radiocirugía o radioterapia, aunque no hay publicaciones con nivel de evidencia adecuado sobre este tema y no todos los autores coinciden. Si se decide cirugía, la condición ideal es que las resecciones se realicen en un solo tiempo quirúrgico.

La técnica moderna de la cirugía de las MTS está bien reglada. La incisión cutánea preferida es lineal porque favorece la rápida cicatrización en pacientes bajo tratamiento con corticoides o inmunosupresión, y que recibirán radioterapia postoperatoria precoz. Cuando las lesiones asientan en o cerca de áreas elocuentes, la RM funcional y/o la tractografía preoperatorias contribuyen en la planificación. Las cirugías son guiadas mediante ultrasonido, estereotáxica o neuronavegación, y/o con neurofisiología intraoperatoria, lo que permite realizar procedimientos mínimamente invasivos, precisos, seguros y altamente efectivos. El abordaje puede ser transcortical o transuncal dependiendo del volumen y localización de la lesión. El tipo de resección tumoral preferida es "en block", salvo que un tamaño voluminoso de la lesión lo haga contraproducente. Las MTS tienden a desplazar más que a infiltrar el tejido cerebral, pero dado que se pueden encontrar células metastásicas a algunos milímetros del borde lesional, especialmente en los cánceres de pulmón y en los melanomas malignos, lo

ideal es resecar 5 mm alrededor de la lesión siempre que no se esté en área elocuente. Al finalizar la resección, el cierre dural debe ser hermético.

Con respecto al tiempo de sobrevida, Bindal et al. encontraron que los pacientes tratados con cirugía tenían sobrevidas más largas que con radiocirugía, 4 meses versus 7,5 meses⁹. También se ha reportado que la cirugía tuvo un mejor control local del tumor y que menos frecuentemente en estos casos la causa de muerte dependió del sistema nervioso.

La probabilidad de recurrencia local de las MTS cerebrales tratadas mediante cirugía seguida de radioterapia es baja, mientras que otros métodos como la radiocirugía o la radioterapia cuando se realizan solas presentan casi el doble de posibilidades de recurrencia local. La comparación entre cirugía seguida de radioterapia versus radioterapia como único tratamiento, demostró claramente la ventaja del tratamiento combinado con buen nivel de evidencia en dos estudios independientes, prospectivos y randomizados, y aunque algunos centros se estén cuestionando la necesidad de radioterapia postoperatoria de rutina para los pacientes con MTS cerebral única tratada y enfermedad controlada, no hay evidencia que avale esta última conducta en la actualidad.

Radiocirugía

La radiocirugía estereotáctica es en la actualidad, ampliamente conocida y utilizada para el tratamiento de las MTS cerebrales. Mediante el uso de múltiples finos haces de radiación bien colimados, es capaz de destruir pequeñas lesiones intracraneales independientemente de su ubicación y con una precisión submilimétrica. Debido a que las Metástasis son lesiones extracerebrales, la radiocirugía permite entregar a las mismas, una dosis biológicamente efectiva y que por su gran gradiente de dosis, la radiación que recibe el cerebro adyacente es mínima y por lo tanto mínima su afectación.

Las ventajas de esta técnica sobre la cirugía convencional están fundamentadas en su posibilidad de acceder a áreas quirúrgicamente inaccesibles ya sea por la profundidad de su localización o por la elocuencia de sus estructuras, por ser menos invasiva, no hay incisión alguna pues sólo requiere la fijación del marco localizador al cráneo que se realiza con anestesia local y una leve sedación, por su breve estadía hospitalaria, en la mayoría de los centros del mundo se realiza en forma ambulatoria, por su posibilidad de tratar más de una lesión en un solo tiempo y por ser económica, demostrado esto en el análisis de costo-

efectividad realizado por la salud pública de Francia. Por otro lado la radiocirugía promueve el control de tipos tumorales radio resistente como son las MTS de melanoma, riñón y colon, donde la radioterapia fraccionada tiene menos efecto.

Con respecto a su efectividad, existen numerosas publicaciones que demuestran un control tumoral local entre el 85% y el 95%, dependiendo de su tamaño y tipo tumoral primario.

Por contrapartida debemos tener en cuenta las desventajas de la radiocirugía respecto a la cirugía y que son: su limitación a tratar volúmenes superiores a 12 cm³, su falta de corroboración histológica, considerando que hasta un 11% de pacientes oncológicos tienen otro tipo de lesiones como tumores primarios o abscesos y por no tener un efecto inmediato, considerando el tiempo medio de respuesta de 20 días para aliviar un síntoma compresivo o reducir la presión intracraneana.

El hecho de su bajo riesgo y facilidad de realización sugieren a la radiocirugía como alternativa a la cirugía en MTS cerebrales de pequeño volumen, no obstante existen, en la actualidad, grandes controversias al respecto, quizás fundamentadas en la falta de estudios prospectivos randomizados que comparen los resultados de ambos tratamientos. Si bien existen numerosos estudios retrospectivos, que han intentado evaluar la eficacia de estas modalidades las conclusiones obtenidas no son concluyentes como para resolver dichas controversias. Hasta tanto estas controversias se hayan resuelto sería mejor considerar a la cirugía y la radiocirugía como modalidades complementarias más que competitivas, tomando en cuenta que la radiocirugía es capaz de controlar pequeñas lesiones situadas en áreas críticas o en la profundidad del cerebro con la mínima morbilidad y que la cirugía puede actuar rápidamente para revertir síntomas producidos por lesiones de mayor tamaño.

En referencia a la radiocirugía podríamos considerarla típicamente recomendada en las siguientes situaciones: lesiones solitarias quirúrgicamente inaccesibles; lesiones múltiples; en pacientes que carezcan de condiciones para una cirugía sea esto por lo avanzado de su enfermedad como por patologías concurrentes; o como forma de manejo multimodal, en caso de lesiones múltiples donde una de ellas sea de gran volumen y requiera cirugía, para el tratamiento del resto, de menor tamaño.

También hay que tener presente que el tratamiento de las MTS cerebrales es siempre paliativo dirigido a una complicación de una enfermedad maligna diseminada y que la

reducción de tiempos de tratamiento y su dependencia eleva en estos pacientes su calidad de vida.

Radioterapia

El tratamiento más reconocido de la enfermedad metastásica cerebral es la radioterapia, con una respuesta al tratamiento entre el 50% y 75%, pero con una supervivencia media de 9 a 18 semanas luego de la radioterapia, especialmente en pacientes con MTS múltiples.

El tratamiento estándar con radioterapia es cráneo total (RCT) 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy o 37.5 Gy en 15 fracciones de 2.5 Gy por día (RTOG 9508). El RTOG evaluó en 3 estudios randomizados distintos esquemas de fraccionamiento que varían desde 20 Gy en una semana a 40 Gy en 4 semanas. La mejoría de la función neurológica fue similar en todos (50%) y la duración de la mejoría fue de 10 a 12 semanas. Esto fue comprobado en otro estudio del RTOG comparando fraccionamientos acelerados (54.4 Gy en 2 fracciones diarias de 1.6 Gy) con el convencional de 30 Gy en 10 días de 3 Gy. Esquemas rápidos de 15 Gy en 2 fracciones o 10 Gy en una fracción han llevado a riesgo de herniación, corta duración de la mejoría, recaídas tempranas y escasas respuestas.

Estudios realizados en Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center indican que las Metástasis de cáncer de mama o pulmón son más radiosensibles y se comprueba por clínica y TAC, a diferencia de las Metástasis de melanoma, renal o colon. Esto podría avalar el tratamiento localizado en estas últimas, con radioterapia externa conformacional, radioterapia estereotáctica hipofraccionada o radiocirugía dependiendo del volumen de tratamiento. Sin embargo, esta respuesta no necesariamente se correlaciona siempre con el control local, y lesiones radio resistentes pueden tener mejor control local que las lesiones radiosensibles.

Los efectos adversos inmediatos producidos por la radioterapia craneal son alopecia, dermatitis, fatiga y en algunos casos ototoxicidad. A largo plazo, luego de los 6-12 meses de finalizado el tratamiento, la toxicidad puede ser ataxia, demencia, incontinencia esfinteriana y trastornos cognitivos¹³². Algunos prefieren esquemas con tiempos más prolongados de administración, 3 o 4 semanas, con reducción de la dosis por fracción para pacientes de mejor pronóstico, pero esto aún no ha sido validado por estudios prospectivos randomizados.

En relación a radioterapia y cirugía como forma de tratamiento existen 2 estudios randomizados que comparan cirugía y RCT versus RCT sola. En el grupo de Patchell et al. la recurrencia fue del 20% para cirugía más RCT y del 52% para RCT sola ($p < 0,02$), con un tiempo medio de recurrencia de 59 semanas para el tratamiento combinado y de 21 semanas para el de Radioterapia sola ($p < 0,0001$). La duración media de la independencia funcional, definida como KPS mayor o igual a 70, fue de 38 semanas para el tratamiento combinado y de 8 semanas para RCT sola ($p < 0,005$).

Con respecto a radioterapia y radiocirugía, se publicaron tres estudios randomizados y 7 retrospectivos, que compararon pacientes tratados con RCT sola vs. RCT más radiocirugía. Los tres estudios randomizados incorporaron pacientes con ≤ 3 nuevas MTS y ≤ 4 cm y demostraron mejoría en el control local cuando los pacientes recibían radiocirugía como boost a la RCT, comparado con RCT sola (82%-92% vs 0%-71%). Ninguno demostró mejoría significativa en la sobrevida global en los 2 brazos del estudio. Sin embargo pacientes con Metástasis presentan una mejora en la sobrevida cuando se agregaba la radiocirugía como boost.

Un tema de interés creciente es el de la radioterapia y el radio sensibilizadores. Los radiosensibilizadores son agentes farmacológicos que atenúan la toxicidad producida por la Radioterapia cuando se administran junto con ella. Motexafin gadolinium (MGd) es un mediador redox que actúa selectivamente sobre las células tumorales disminuyendo el consumo local de oxígeno. Metha et al. comunicaron la sobrevida y seguimiento neurológico de un estudio randomizado de 401 pacientes que realizaron Radioterapia con o sin MGd. No se observaron diferencias significativas en la sobrevida media (5,2 meses en el brazo con el radiosensibilizador comparado con 4,9 meses en el brazo control), pero el deterioro neurológico fue disminuido.

Otro estudio randomizado fase III se realiza con efaproxiral que es un modificador alostérico de la hemoglobina y disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, aumentando la concentración de oxígeno en los tejidos. Los pacientes realizaron RCT30 Gy en 10 fracciones con suplemento de oxígeno con o sin RSR13. Los pacientes con RSR13 experimentaron mejoría de la sobrevida con respecto a los del grupo control (5,3 meses vs. 4,5 meses). Entre pacientes con cáncer de mama la sobrevida con RSR13 fue de 8,7 meses y de 4,6 en el brazo control. Aún no se puede determinar la utilidad de estos radiosensibilizadores en el tratamiento de los pacientes con Metástasis en SNC, pero los resultados preliminares son alentadores.

Quimioterapia

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con MTS cerebrales no está claramente definido. En el momento actual la quimioterapia se usa muy poco en el manejo de pacientes no incluidos en protocolos de investigación. La excepción a esto son los tumores muy quimiosensibles como el carcinoma de células pequeñas de pulmón, los tumores germinales y las neoplasias linfoides. Las MTS de carcinoma de pulmón a células no pequeñas y de cáncer de mama son menos quimiosensibles.

Tradicionalmente se ha asumido que la BHE previene que los agentes quimioterapéuticos ingresen al SNC. Sin embargo existe evidencia de que la BHE se interrumpe parcialmente en las MTS cerebrales. Este hecho sugiere que otros factores pueden contribuir a los resultados poco alentadores del uso de quimioterapia: resistencia intrínseca de muchos de los tumores que metastatizan en cerebro, el uso de drogas que atraviesan la BHE en lugar de usar agentes conocidos como efectivos en la enfermedad primaria y la tendencia de las MTS cerebrales a desarrollarse después que los agentes quimioterapéuticos han fallado en el control de la enfermedad sistémica.

La interrupción de la BHE se observa claramente en las TAC y RM de cerebro como edema y captación de contraste, aún en lesiones de pocos milímetros. Algunos estudios han demostrado que la penetración de agentes con limitada habilidad de cruzar la BHE intacta no difiere de la penetración en MTS extraneurales.

Aunque, como dijimos anteriormente, el papel de la quimioterapia en el tratamiento de las MTS cerebrales aun es un tema controvertido una nueva generación de drogas antineoplásicas muestra alguna promesa

Temozolamida.

Varios estudios fase II sugieren que la temozolamida como agente único tiene una actividad moderada en pacientes con MTS cerebrales recaídas o progresadas¹⁵⁶⁻¹⁶⁰. La eficacia de esta droga más RCT en forma concomitante en pacientes con diagnóstico reciente de MTS cerebrales se evaluó en 4 estudios fase II. El más importante en número incluyó 123 pacientes, 108 con cáncer de pulmón a células no pequeñas. Los pacientes fueron randomizados para recibir temozolamida (75 mg/m²/d) + Radiocirugía (10 fracciones de 3 Gy

cada una) o Radioterapia sola 161,162. Además los pacientes asignados al tratamiento concomitante continuaron luego de un mes de finalizada la radioterapia con temozolamida (200 mg/m² día 1 a 5 cada 4 semanas por 6 ciclos. El grupo que recibió el tratamiento combinado presentó una respuesta mayor que los que recibieron radioterapia sola (50% vs. 31%; (p=0,028). Los pacientes menores de 60 años y con un Karnofsky mayor a 90 fueron los que más se beneficiaron (p=0,003). No hubo diferencia en la sobrevida (4,93 vs. 7,87 meses; p =0,179).

Topotecan.

La potencial actividad antitumoral del Topotecan en pacientes con MTS cerebrales de carcinoma de pulmón a pequeñas células se ha investigado en varios estudios. En un estudio multicéntrico fase II se utilizó Topotecan en 30 pacientes pretratados con carcinoma de pulmón a pequeñas células que recayeron con MTS cerebrales sintomáticas; 14 habían recibido una línea de tratamiento y 16 dos o más líneas; 8 habían recibido también RCT.

Veinticuatro pacientes presentaban MTS sistémicas concomitantes. Las respondieron en el 33% de los pacientes (3 RC y 7 RP). Cuatro de los pacientes respondedores habían recibido RCT. La respuesta sistémica fue del 29% (7/24). La mediana a la progresión de 3,1 meses (0,25-14,2 meses) y la mediana de sobrevida de 3.6 meses (0.25-14.2+ meses).

Gefitinib.

El gefitinib es un inhibidor del receptor asociado a la tirosin kinasa del factor de crecimiento epidérmico. Es activo por vía oral. Un estudio fase II incluyó 27 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas. La dosis utilizada fue de 250 mg día. Veinte pacientes (74%) habían recibido platino en primera línea y 11 (41%) RCT. Para veinte pacientes evaluables la respuesta sistémica fue del 30% (6 RP). Con respecto a las dos pacientes obtuvieron respuesta (uno completa) Ambos pacientes habían recibido RCT.

Pacientes sin historia de cáncer, la metástasis cerebral puede ser el síntoma inicial hasta en un 15%. En un 9% de los casos llega a ser el único sitio metastatizado por el tumor primario. Las metástasis cerebrales pueden ocurrir solo en 6% de casos pediátricos.

La vía de diseminación hacia el cerebro usualmente es hematogena, aunque la invasión por extensión local puede ocurrir. La Radiocirugía es una técnica que mejora la sobrevida a estos pacientes, sin embargo se ha demostrado que la resección quirúrgica asociada a radioterapia iguala resultados, tratamiento que tenemos al alcance en nuestro medio.

III OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir la sobrevida a 1 año de pacientes con metástasis cerebral tratados quirúrgicamente en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala en el periodo de agosto de 2010 a febrero de 2013, asociado a terapia adyuvante (radioterapia/quimioterapia).

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1 Describir los tipos de metástasis cerebral que amerita tratamiento quirúrgico y/o adyuvante, en base a grado y diferenciación histológica.
- 3.2.2 Localizar los sitios de los tumores primarios y estirpes que producen metástasis cerebrales.

IV MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio:

- ✓ DESCRIPTIVO PROSPECTIVO

4.2 Población o Universo:

- ✓ Todos los pacientes con Metástasis Cerebrales operados en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala en el periodo de agosto de 2010 a febrero de 2013.

4.3 Selección y Tamaño de la Muestra:

- ✓ Todos los pacientes con Metástasis Cerebrales operados en el Hospital General San Juan de Dios de Guatemala en el periodo de agosto de 2010 a febrero de 2013.

4.4 Sujeto u Objeto de Estudio:

- ✓ Pacientes con tumor cerebral que se sospeche metástasis debido a cursar con primario conocido o lo sugiera la imagenología. Ambos casos deben ser confirmados por medio de análisis histológico.

4.5 Criterios de Inclusión:

- ✓ Karnofsky > 70% (con o sin primario conocido) (Ver Anexos)
- ✓ Edad < 65 años (con o sin primario conocido)
- ✓ Enfermedad primaria controlada
- ✓ Metástasis 1 a 3
- ✓ ASA favorable (individualizar casos)
- ✓ Sin Comorbidades o controladas

4.6 Criterios de Exclusión:

- ✓ Metástasis Múltiples
- ✓ Enfermedad Primaria No controlada
- ✓ Comorbidades no Controladas
- ✓ Alto riesgo quirúrgico

4.7 Variables

- ✓ Supervivencia
- ✓ Metástasis Cerebral
- ✓ Grado Malignidad
- ✓ Diferenciación Histológica
- ✓ Tumor Primario

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Referido por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Años
Sexo	Género masculino o femenino	Hombre o Mujer	Cualitativo	Nominal	Masculino Femenino
Supervivencia	Tiempo Trascurrido desde aplicado el tratamiento hasta la Muerte	Tiempo de vida referido por el paciente o un familiar desde el tratamiento hasta 1 año después.	Cuantitativa	Intervalo	Meses
Metástasis Cerebral	Masa Tumoral con las mismas característica histológicas, químicas y físicas de otro neoplasia maligna vecina o a distancia	Masa Tumoral Intracraneana de la misma estirpe histológico a tumor primario intracraneal. Puede ser desconocido.	Cualitativo	Intervalo	Numérica
Grado de Malignidad	Presencia histológica de diferenciación celular, permeación linfovascular, atipia, necrosis.	Presencia histológica de diferenciación celular, permeación linfovascular, atipia, necrosis.	Cualitativo	Ordinales	∑ Alto Intermedio Bajo
Diferenciación Histológica	Histológicamente cuantas características celulares mantiene los tumores respecto a su tejido de origen	Histológicamente cuantas características celulares mantiene los tumores respecto a su tejido de origen *	Cualitativo	Ordinales	∑ Bien Moderado Poco
Tumor Primario	Neoplasia maligna que mantiene, aun de forma primitiva, las características histológicas del órgano de origen.	Tumor intracraneal con las mismas características histológicas a las de la neoplasia cerebral. *	Cualitativo	Ordinales	Epitelial Sarcomatoso Linfo-proliferativo Glial
Calidad de Vida	Estado de Salud físico, mental y económico que vive una persona.	Condición de Salud que el paciente referirá a los 3, 6 y 12 mese después de la cirugía.	Cualitativo	Intervalo	μ Bueno Regular Malo

5 La definición técnica y operacional de estas variables es el mismo ya que es información proporcionada por el patólogo y si el tumor recidiva o recurre la estirpe será la misma.

∑ Características Histológicas.

μ Se hará en base a la clasificación de Karnofsky (ver boleta recolectora)

- *Instrumentos a utilizar para recolectar y registrar la información*
- ✓ Ver Anexos

- *Plan de Análisis de Resultados*
- ✓ Se utilizara el programa de sistemas Epi – info para la tabulación de los datos.

- *Aspectos Éticos*
- ✓ Ver Anexos (se explica en palabras sencillas para que el paciente comprenda)

- *Recursos*
- ✓ Programas de Computación (Word, Picture Manager, Epi-Info, otros)
- ✓ Papelería de Escritorio
- ✓ Recursos Humanos (Médicos Asesor, Revisor, Residente [mi persona], pacientes)

- *Ejecución de la Investigación:*
- ✓ Se realizara una entrevista personal a los pacientes que cursen con Metástasis Cerebral de un tumor primario que este bajo control o de pacientes que presenten un estado físico aceptable (Karnosfky mayor 70), en quienes se solicitara números telefónicos (propios del paciente, celular o de hogar, de familiares y si es necesario de vecinos), así como la dirección de habitación donde se pueda localizar personalmente o por medio de telegrama.
- ✓ Se realizara vigilancia a los 3, 6 y 12 meses posteriores al procedimiento.
- ✓ Con respecto a la calidad de Vida del paciente se utilizara también la Escala de Karnosfky para hacerlo de forma más objetiva siendo buena un Karnosfky 100 a 80), Regular de 70 a 60 y Mala menor de 50.

V RESULTADOS

Tabla 1: Distribución de Edad, Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
39	1	9,1%
54	1	9,1%
57	1	9,1%
58	2	18,2%
59	1	9,1%
60	1	9,1%
62	1	9,1%
63	2	18,2%
65	1	9,1%
Total	11	100,0%

Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013

Tabla 2: Distribución de Sexo, Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
Durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	9	81,8%
Masculino	2	18,2%
Total	11	100,0%

Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013

Tabla 3: Capacidad de los pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales de realizar tareas rutinarias, Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios, durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Karnofsky	Frecuencia	Porcentaje
Actividad Normal con esfuerzo, algunos síntomas	2	18,2%
Con síntomas menores	1	9,1%
Deshabilitado, requiere de cuidado y asistencia especial	2	18,2%
Es capaz de llevar una actividad normal	1	9,1%
Puede cuidarse así mismo	3	27,3%
Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes	1	9,1%
Requiere asistencia ocasional para la mayoría de sus necesidades	1	9,1%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

Tabla 4: Histología de Tumor Primario de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales, Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Histología de Tumor Primario	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma Ductal de Mama	4	36,4%
Carcinoma de Células Pequeñas de Pulmón	2	18,2%
Carcinoma de Células Transicionales	2	18,2%
Coriocarcinoma	1	9,1%
Linfoma	1	9,1%
Primario de Origen Desconocido	1	9,1%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

Tabla 5: Metástasis presentadas en Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Numero de Metástasis	Frecuencia	Porcentaje
1	5	45,5%
2	4	36,4%
3	1	9,1%
4	1	9,1%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

Tabla 6: Localización de las Metástasis en Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales,
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Localización de Metástasis	Frecuencia	Porcentaje
Supratentorial	11	100,0%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

Tabla 7: Tratamiento Adyuvante recibido en Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales, Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Tratamiento Adyuvante	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	5	71,4%
Radioterapia	2	28,6%
Sub - Total	7	100,0%
NO adyuvancia	4	

Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013

Tabla 8: Condición al Finalizar estudio de los Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales, Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Vivo (al finalizar estudio)	Frecuencia	Porcentaje
Yes	1	9,1%
No	10	90,9%
Total	11	100,0%

Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013

Tabla 9: Calidad de Vida de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Calidad de Vida	Frecuencia	Porcentaje
Mala (Karnofsky 50 o <)	8	72,7%
Regular (Karnofsky 70 a 60)	3	27,3%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

Tabla 10: Tiempo de Sobrevida (meses) en Pacientes con Tumores Metastásicos
Cerebrales, Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios
durante Agosto de 2010 a Febrero de 2013.

Tiempo de Sobrevida (meses)	Frecuencia	Porcentaje
1	2	18,2%
2	1	9,1%
3	2	18,2%
5	1	9,1%
6	1	9,1%
8	1	9,1%
11	1	9,1%
15	1	9,1%
16	1	9,1%
Total	11	100,0%

*Fuente: Expedientes Médicos de Pacientes con Tumores Metastásicos Cerebrales
Evaluados en el Hospital General San Juan de Dios de Agosto de 2010 a Febrero de 2013*

VI DISCUSION Y ANALISIS

Las metástasis cerebrales han llegado a ser una patología que observamos cada vez con más frecuencia en el Hospital General San Juan de Dios, pero sigue siendo un porcentaje muy reducido a comparación de los tumores primarios del sistema nervioso central. La incidencia de los tumores metastásicos cerebrales se ve incrementadas por la prolongación en la sobrevida de los pacientes con tumores extracraneales con el advenimiento de mejores técnicas quirúrgicas y terapias coadyuvantes como quimio-radioterapia, anticuerpos monoclónicos entre otras técnicas de implantes y/o radiocirugía.

A los pacientes incluidos en el estudio se les ha diagnosticado y dado un tratamiento similar, además de informar la respuesta al tratamiento y su pronóstico es considerado como una **serie de casos** la cual puede variar o no de otros reportes con muestras más grandes internacionales, pero representa significativamente la condición del Hospital General San Juan de Dios.

En esta *serie de casos*, hemos observado que la incidencia, respecta a la edad, abarca entre la sexta y séptima décadas de la vida, con un porcentaje poco más del 90% de los casos (10 casos) y el único caso que se presentó en la cuarta década de la vida (9%), correspondió a una mujer con un embarazo corionico que mostro metástasis de la enfermedad corionica (metástasis hemorrágica), que fue diagnosticada por el tumor primario, las imágenes cerebrales y los síntomas clínicos de la pacientes, respondiendo adecuadamente al tratamiento sistémico y sin necesidad de cirugía. Cabe recordar que el tratamiento de elección para una neoplasia es la cirugía, cuando su estadio lo indica. De no ser así, el pronóstico y sobrevida del paciente cambia por no aplicar el tratamiento que amerita el estadio de la enfermedad. La distribución de pacientes respecto al género mostro prevalencia con las mujeres, representado por un 82% y únicamente por un 18% para los hombres, que se explica por la alta incidencia de los tumores metastásicos de origen mamario y de lesiones pélvicas.

Se quiso evaluar al inicio de la investigación, es decir al momento del diagnóstico del pacientes que capacidad de realizar tareas rutinarias presentaba el paciente (performance status), para lo cual se aplicó la escala de Karnofsky (ver anexos) que agrupa los pacientes en diez grupos y asigna un puntaje de máximo de 100 puntos para los que tienen una actividad normal con esfuerzo y escasos síntomas y puntaje mínimo de 10 puntos a los pacientes

moribundos y tienen un evidente progreso a la muerte. Los grupos intermedios (90, 80, 70, etc.) varía desde *síntomas menores* hasta *muy enfermo que necesita cuidado activamente*. La mayoría de los pacientes (82%) del estudio presentaban una capacidad para cuidarse de al menos un 70% según esta escala, es decir podían cuidarse por sí mismos, los otros (18%) necesitaban desde ya una asistencia considerable para sus cuidados lo que se explica por una presencia activa y más crónica del tumor primario y edad avanzada. Se considera que la edad mayor de 65 años, Karnofsky menos del 59% y tumor primario no controlado son factores de mal pronóstico para la sobrevida del paciente.

Como se reporta en otros estudios, los tumores epiteliales de la mama son los que mayormente metastatizan al cerebro seguidos del pulmón y los melanomas, en este estudio el adenocarcinoma ductal de mama forma el 36% de los casos seguido de un 18% de Carcinoma de células pequeñas del pulmón y de células transicionales del riñón cada uno (2 casos cada patología). El pulmón provoca metástasis en fases precoces, a diferencia del cáncer de mama que lo hace muy tardíamente. Se confirmó también metástasis de una lesión pélvica, de enfermedad linfoproliferativa y otra metástasis de un tumor primario desconocido, representando un caso cada una de las enfermedades. Es importante mencionar que la diseminación por vía arterial, o sea la embolización hematógica de células tumorales, es el camino más frecuente para que un tumor presente metástasis hacia el cerebro.

Cerca del 90% de los casos fue confirmado por histología, el primario era conocido o debido al diagnóstico patológico se realizó mapeo del paciente encontrando el tumor de origen, excepto en dos casos (18%), uno el caso que se presentó en la paciente joven que curso con un embarazo corionico que mostro metástasis de la enfermedad corionica, que se hizo correlación entre el tumor primario, las imágenes cerebrales y los síntomas clínicos de la pacientes, respondiendo adecuadamente al tratamiento sistémico y sin necesidad de cirugía. El otro caso, a pesar de una búsqueda exhaustiva con endoscopia esófago-gástrica, colónica y broncopulmonar, imágenes toracoabdominales y evaluación clínica, no se localizó el tumor primario, siendo la metástasis un carcinoma de tipo epitelial pero con primario desconocido.

Las metástasis se manifiestan habitualmente en pacientes con patología oncológica conocida o con menor frecuencia, son el emisario de un carcinoma desconocido como en nuestra serie de casos.

Las manifestaciones clínicas de las metástasis pueden ser tan variadas y complejas como su localización (única o múltiple) o en el extremo opuesto, cursar asintóticamente. Cinco casos de los once presentaron metástasis única, cuatro de ellos lesiones dobles y los otros dos pacientes; uno 3 lesiones y el otro 4. Los pacientes con lesiones múltiples, más de dos lesiones, fueron biopsiados, mientras que los pacientes con lesiones únicas fueron sometidos a resección de la lesión. Todas las lesiones se localizaron a nivel hemisférico (supratentorial) y los síntomas estuvieron relacionados principalmente por el efecto de masa que provocaron. No se documentó ninguna metástasis en fosa posterior o infratentorial, aunque solo tuvimos un caso de neoplasia pélvica y son este tipo de lesiones que migran a través del plexo de Baston, que es un sistema venoso sin válvulas que drena la región sacro-pélvica por el espacio dural intrarraquídeo hacia los senos encefálicos.

En general, la presencia de metástasis cerebrales equivale a un diagnóstico ominoso, a pesar del gran progreso obtenido en las tres armas eficaces contra la enfermedad, como lo es la cirugía, radioterapia y quimioterapia. En esta serie, los pacientes no tuvieron oportunidad de recibir tratamiento de quimio-radioterapia concomitantes, únicamente cinco pacientes recibieron quimioterapia selectiva para la enfermedad y 2 de ellos radioterapia sola. Esto se dificulta por los aspectos económicos de los pacientes y la sobre-población de los hospitales de referencia como nuestra institución o el Instituto Nacional de Cancerología de Guatemala (INCAN de Guatemala)

Es claro que la supervivencia de los pacientes con esta patología al momento del diagnóstico, sin tratamiento, es decir espontáneamente tiene una supervivencia de uno o dos meses, con el uso de corticoides se mejora unos tres meses y aplicando quimio-radioterapia pueden tener una supervivencia de 6 a 12 meses, como fue el caso de 9 de nuestros pacientes (82%) que presentaron supervivencia menor a 11 meses. Pacientes mayores de 65 años y más estado físico con enfermedad primaria no controlada fueron los que tuvieron pocos meses de supervivencia. Únicamente un paciente sobrevivió al final del estudio (16 meses) y fue la paciente con enfermedad metastásica por la neoplasia relacionada al embarazo (coriocarcinoma). La supervivencia de los otros pacientes amerita siempre atención médica, cuidados familiares y paliativos por presentar un Karnofsky menor a 50.

Las indicaciones de las distintas posibilidades terapéuticas están explícitas por expertos en varios documentos y libros de textos, que a la vez es esperanzador para

profesionales y pacientes. El rápido progreso alcanzado en las últimas décadas en la lucha contra el cáncer hace presagiar un futuro en el cual se obtendrán fármacos y recursos capaces de ofrecer mejores supervivencias y de aumentar el porcentaje de curaciones.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1..1 No se debe asumir que una lesión en el cerebro es una metástasis simplemente porque le paciente tuvo un cáncer previo; dicha suposición puede dar lugar a pasar por alto el tratamiento apropiado para un tumor curable.
- 6.1..2 El manejo apropiado del paciente y la aplicación de cirugía con radioterapia (o Quimioterapia, sola o concomitante) mejora la sobrevida de los pacientes de 2 meses a un año. Los tumores más diferenciados tienen mejor pronóstico con tratamientos adecuados.
- 6.1..3 Establecer el tumor primario permite administrar una mejor terapia.
- 6.1..4 Por no ser un hospital de referencia oncológico, el Hospital General San Juan de Dios presenta una incidencia de tumores metastásicos cerebrales inferior a las informadas en la literatura extranjera.
- 6.1..5 Niveles socioeconómicos limitados son factores adversos para completar adecuadamente los tratamientos establecidos.
- 6.1..6 Las mujeres entre los 50 a 70 años continúan siendo la población mayormente afectada por metástasis a cerebro, por el cáncer mamario y las enfermedades malignas pélvicas.
- 6.1..7 Los pacientes incluidos para el tratamiento de Cirugía y adyuvancia, la mayoría, poseían un Karnofsky aceptable mayor de 70 puntos. Sin embargo, aunque pudo mejorar la supervivencia algunos meses, su calidad de vida disminuyó con respecto del inicio del tratamiento.
- 6.1..8 El rápido progreso alcanzado en las últimas décadas en la lucha contra el cáncer hace presagiar un futuro en el cual se obtendrán fármacos y recursos capaces de ofrecer mejores supervivencias y de aumentar el porcentaje de curaciones.
- 6.1..9 El cáncer de mama y de pulmón siguen siendo las enfermedades que principalmente metastatizan a cerebro; y su localización supratentorial su lugar predilecto.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2..1 Por su sobrevida limitada, debemos realizar pronto las resecciones o biopsias de lesiones Metastasicas a los pacientes que se benefician con cirugía y tratamiento adyuvante con radio-quimioterapia.
- 6.2..2 Establecer un convenio entre el Hospital General San Juan de Dios y el Depto. De Radioterapia del Instituto de Cancerología de Guatemala para administrar Radioterapia lo más inmediato posible, luego de la cirugía.
- 6.2..3 Establecer y cumplir con protocolos adecuados para la selección y tratamiento de los pacientes con sospecha de metástasis cerebral.
- 6.2..4 Informar de forma clara y amplia al paciente y familia sobre el comportamiento de la enfermedad para que conozcan las posibilidades de supervivencia del paciente.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rev. Argent Neuroc 2006, 20: 179 Consenso Para El Tratamiento De Las Metástasis Cerebrales Alejandra T. Rabadán, Blanca Diez, Ana María Martínez, Julio Antico, Patricia Saidón, Silvia Christiansen, Galeno Rojas
2. Rev. Méd Chile 2005; 133: 190-194 Metástasis Cerebral Y Sobrevida* Eduardo Lovo I1, Gonzalo Torrealba M1, Pablo Villanueva G1, Roger Gejman2, Patricio Tagle M1.
3. Contemporary Cancer Research Brain Tumors Edited By Francis Ali-Osman, Dsc *Brain Tumors*, Edited By Francis Ali-Osman, 2005
4. Complicaciones Del Cáncer Sistemico En Ono. Complicaciones Neurológicas Metástasis Cerebrales R. Massot-Punyut, J. Almajano, J.M. Camacho
5. Caracterización De Pacientes Operados De Metástasis Cerebral En El Instituto De Neurocirugía Asenjo (Inca) Description Of Patients That Underwent Brain Metastases Surgery In Asenjo Neurosurgery Institute (Inca) Tomás Poblete P.1,2, María Teresa Donoso C.1,2 Y Fredy Holzer M.
6. Posner Jb, Chernik Ni. Intracranial Metastases From Systemic Cancer. *Adv Neurol* 1978;19:579.
7. Schouten Lj, Rutten J, Huveneers Ha Et Al. Incidence Of Brain Metastases In A Cohort Of Patients With Carcinoma Of The Breast, Colon, Kidney, And Lung And Melanoma. *Cancer* 2002; 94(10):2698.
8. Nussbaum Es, Djalilian Hr, Cho Kh Et Al. Brain Metastases: Histology, Multiplicity, Surgery, And Survival. *Cancer* 1996;78(8):1781.
9. Schellinger Pd, Meinck Hm, Thron A. Diagnostic Accuracy Of Mri Compared To Cct In Patients With Brain Metastases. *J Neurooncol* 1999;44(3):275.
10. Patchell Ra, Tibbs Pa, Whals Jw Et Al. A Randomized Trial Of Surgery In The Treatment Of Single Metastases To The Brain. *Nejm* 1990;322(8):494.

11. Gaspar L, Scott C, Rotmann M Et Al. Recursive Partitioning Analysis (Rpa) Of Pronostic Factors In The Three Radiation Therapy Oncology Group (Rtog) Brain Metastases Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745.
12. Posner Jb: *Neurologic Complications Of Cancer*. Philadelphia, Pa, Davis, 1995.
13. Kristin A. Bradley And Minesh P. Mehta. Management Of Brain Metastases. *Semin Oncol* 2004;31:693-701.
14. Nugent JI, Bunn Pa Jr, Matthews Mj, Ihde Dc, Cohen Mh, Gazdar A Et Al. Cns Metastases In Small-Cell Ronchogenic Carcinoma: Increasing Frequency And Changing Pattern With Lengthening Survival. *Cancer* 1979; 44: 1885-93.
15. Perry Black. Surgical And Radiotherapeutic Management Of Brain Metastases. En: Schmidek & Sweet. *Operative Neurosurgical Techniques* 4th Ed. Massachusetts, Usa W.B. Saunders Company 2000; 717-32.
16. Le Chevalier T, Smith Fp, Caille P, Constans Jp, Rouesse Jg. Sites Of Primary Malignancies In Patients Presenting With Cerebral Metastases. A Review Of 120 Cases. *Cancer* 1985; 56: 880-2.
17. Galicich Jh, Sundaresan N, Thaler Ht. Surgical Treatment Of Single Brain Metastases: Evaluation Of Results By Ct Scanning. *J Neurosurg* 1980; 53: 63-7.
18. SCHELLINGER PD, MEINCK HM, THRON A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol* 1999; 44: 275-81.
19. POLLOCK BE. Management of patients with multiple brain metastases. *Contemp Neurosurg* 1999; 21: 1-6.
20. STEVEN DC, JOHN RA. Current treatment of patients with multiple brain metastases. *Neurosurg Focus* 2000; 9: Article 5.

VIII ANEXOS

B O L E T A R E C O L E C T O R A

Paciente: _____

Edad: _____ años _____ Sexo: _____

Registro Medico: _____ - _____ Teléfono: _____

Dirección: _____

Karnofsky (inicial): _____

- | | | | | |
|---|----|--------------------------|----|--------------------------|
| ✓ Es capaz de llevar una actividad normal? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Con síntomas menores? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Actividad Normal con esfuerzo, algunos síntomas? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Puede cuidarse así mismo? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Requiere asistencia ocasional para la mayoría de sus necesidades? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Deshabilitado, requiere de cuidado y asistencia especial? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Severamente deshabilitado, hospitalizado, muerte no inminente? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Muy enfermo, necesita de cuidado de soporte activamente? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |
| ✓ Moribundo, progresa rápidamente a proceso fatal? | Si | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> |

Histología del Tumor Primario: _____

Grado de malignidad: Alto Intermedio Bajo

Diferenciación Histológica Bien Moderado Poco

Número de Metástasis: _____

Localización de Metástasis: _____

Resección: Completa: _____ Incompleta: _____

Tratamiento Adyuvante: Radioterapia: _____ Quimioterapia _____

Calidad de Vida: Vivo Si No

- Es capaz de llevar una actividad normal? Si No
- Con síntomas menores? Si No
- Actividad Normal con esfuerzo, algunos síntomas? Si No
- Puede cuidarse así mismo? Si No
- Requiere asistencia ocasional para la mayoría de sus necesidades?
Si No
- Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes?
Si No
- Deshabilitado, requiere de cuidado y asistencia especial?
Si No
- Severamente deshabilitado, hospitalizado, muerte no inminente?
Si No
- Muy enfermo, necesita de cuidado de soporte activamente?
Si No
- Moribundo, progresa rápidamente a proceso fatal?
Si No

Buena: _____ (Karnosfky 100 a 80)

Regular: _____ (Karnosfky 70 a 60)

Mala: _____ Karnosfky menor de 50)

Tiempo de Sobrevida: _____ Paciente no Localizado (perdido) []

Observaciones:

ESCALA DE KARNOSFKY

<i>Puntaje</i>	<i>Significado</i>
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar una actividad normal, con síntomas menores
80	Actividad Normal con esfuerzo, algunos síntomas
70	Puede cuidarse así mismo, incapaz de llevar una actividad normal
60	Requiere asistencia ocasional, hace la mayoría de sus cesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidados frecuentes
40	Desabilitado, requiere de cuidado y asistencia especial
30	Severamente deshabilitado, hospitalizado, muerte no inminente
20	Muy enfermo, necesita de cuidado de soporte activamente
10	Moribundo, progresa rápidamente a proceso fatal
0	Muerte

Aspectos Eticos

Respetable señor (a), la siguiente entrevista cuenta con el respaldo del Departamento de Neurocirugía del Hospital General San Juan de Dios y es para conocer el beneficio de la cirugía de las metástasis cerebrales.

Se sabe que los tumores malignos que lanzan siembras al cerebro son enfermedades muy agresivas y avanzadas que limitan la calidad de vida del paciente y con la cirugía se pretende que el paciente prolongue esta y sea de bienestar.

El procedimiento quirúrgico se realizara luego de estabilizar su salud, otros problemas de salud que puedan incrementar los riesgos de la cirugía para que los resultados sean los mejores. Su egreso del hospital también se hará cuando exista una buena recuperación y cicatrización de la herida y se considere que puede continuar recibiendo sus medicinas en su hogar en compañía de sus familiares.

Por último nos gustaría realizar algunas llamadas telefónicas para conocer su condición de salud y/o coordinar su evaluación en la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios. Gracias.

Preguntas: _____

Respuestas: _____

Aceptación del Paciente: _____

Huella digital (si no firma) _____

Testigo: _____

Fecha: _____

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-138/2014

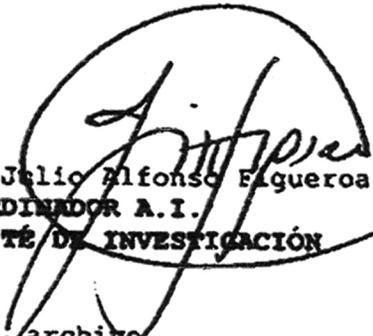
11 de junio de 2014

Doctor:
Mario Flavio Davila Rivera
Presente

Doctor Dávila

El comité de Investigación de este Centro Asistencial, le comunica que el Informe Final de la Investigación titulada **"TUMORES METASTASICOS CEREBRALES SERIE DE 11 CASOS, HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DE GUATEMALA, AGOSTO DE 2010 A FEBRERO DE 2013"**, ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro en particular, me suscribo.


Dr. Julio Alfonso Figueroa Carrillo
COORDINADOR A.I.
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



c.c. archive

Julia

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede el permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Tumores Metastásicos Cerebrales", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiera la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

