



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO “DR. JOSÉ ANTONIO O’DALY”

TUMORES METASTÁSICOS ENCEFÁLICOS. ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en Anatomía Patológica

María Elena Rojas Sánchez

Tutora: Carmen Lara

Caracas, abril 2018

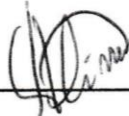


Dra. Carmen Lara

Especialista en Anatomía Patológica

Jefe de la Sección de Neuropatología

Tutora



Dra. Alicia Machado

Especialista en Anatomía Patológica

Directora del programa de especialización en Anatomía Patológica



Dra. María Eugenia Orellana

Especialista en Anatomía Patológica

Coordinadora del programa de especialización en Anatomía Patológica

Lic. Douglas Angulo

Asesor Estadístico

DEDICATORIA

Al Dr. Francisco Rojas Peña, mi padre, quien me inspiró a seguir su especialidad.

A Gloria Sánchez Adams, mi madre, quien me ayudó a conseguirla.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	13
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
REFERENCIAS	32
ANEXOS	38

TUMORES METASTÁSICOS ENCEFÁLICOS. ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO

María Elena Rojas Sánchez, C.I. 16413363. Sexo: Femenino, Email: tia_nanena@hotmail.com. Telf: 0414-5538609/0212-4818952. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly”, Universidad Central de Venezuela. Curso de Especialización en Anatomía Patológica.

Tutora: Carmen Cecilia Lara, C.I. 5604452. Sexo: Femenino, Email: carmenclarac@gmail.com. Telf: 0424-1814099/0212-7535027. Dirección: Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly”, Universidad Central de Venezuela. Especialista en Anatomía Patológica.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas y anatomopatológicas de los tumores metastásicos encefálicos. **Método:** Se revisaron 177 casos de tumores metastásicos encefálicos archivados en la Sección de Neuropatología del “Instituto Anatomopatológico-UCV” durante 1995-2010, en aquellos casos provenientes del Hospital Universitario de Caracas (HUC), se revisaron las historias clínicas verificando si los diagnósticos sugeridos por el estudio anatomopatológico concordaban con los estudios clínicos posteriores. **Resultados:** De los 177 casos, 90 fueron femeninos y 87 masculinos, la edad promedio fue 53 años; cefalea y hemiparesia fueron los síntomas más manifestados; la mayoría tuvieron localización hemisférica, predominantemente derechos, y parietales. Las metástasis fueron de patrón morfológico trabecular con pleomorfismo moderado, nucléolos prominentes y necrosis focal. La mayoría de los casos correspondieron a adenocarcinoma metastásico y en 28 % se comprobó producción de mucina. Los marcadores inmunohistoquímicos más utilizados fueron Citoqueratinas 7 y 20, TTF1, CKAE1/AE3. El diagnóstico del tumor primario se estableció en 150 casos siendo los más frecuentes pulmón, mama y tubo digestivo. 102 casos provenían del HUC, sólo en 97 se sugirió primario por biopsia, no se localizó la historia en 53,7 %. No se investigó el primario en 9,3 %, en 7,21 % el primario fue desconocido. En 5 % el primario sugerido no concordó y en 24,7 % el estudio anatomopatológico fue certero para establecer el primario. **Conclusiones:** La frecuencia de las metástasis encefálicas correspondió a 5 %, sólo por biopsia, la falta de información clínica fue un factor limitante para establecer concordancia, sin embargo, la concordancia que pudo establecerse fue alta.

PALABRAS CLAVE: Metástasis, tumores cerebrales, encéfalo.

ENCEPHALIC METASTASIC TUMORS. CLINICAL-PATHOLOGICAL STUDY

ABSTRACT

Aim: To determine the clinical and pathologic features of brain metastatic tumors. **Method:** 177 cases of brain metastatic tumors archived in Sección de Neuropatología “Instituto Anatomopatológico-UCV” during 1995-2010, in cases from Hospital Universitario de Caracas (HUC), were reviewed the medical records were reviewed by checking whether the diagnoses suggested by pathologic examination were consistent with further trials. **Results:** Of the 177

cases, 90 were female and 87 male, mean age was 53 years; headache and hemiparesis were the most manifest symptoms; most had hemispheric location, predominantly rights and parietal. Metastases were trabecular morphologic pattern with moderate pleomorphism, prominent nucleoli and focal necrosis. Most cases corresponded to metastatic adenocarcinoma and 28 % was found mucin production. The most commonly used immunohistochemical markers were cytokeratins 7 and 20, TTF1, CKAE1/AE3. The diagnosis of primary tumor was established in 150 cases and the most frequent lung, breast and gastrointestinal tract. 102 cases came from HUC, only 97 primary suggested by biopsy, no history is located at 53.7 %. The primary was not investigated in 9.3 %, 7.21 % in the primary was unknown. 5 % primary suggested disagreed and 24.7 % was accurate pathologic examination to establish the primary. **Conclusions:** The frequency of brain metastases accounted for 5 % only by biopsy, no clinical information was a limiting factor for establishing agreement, however, the correlation could be established was high.

Keywords: Metastases, brain tumors, brain.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis al sistema nervioso central (SNC) son la complicación neurológica más común del cáncer sistémico y representan la mayor causa de morbimortalidad en pacientes adultos. Se ha reportado que entre 10 a 50 % de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales durante el curso de su enfermedad, asociándose esto a peor pronóstico ⁽¹⁻⁴⁾.

La ocurrencia de las metástasis encefálicas es difícil de estimar, debido a la diversidad de datos que muestran las investigaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que los tumores metastásicos, representan las neoplasias más comunes del SNC, sin embargo la frecuencia real de las metástasis encefálicas es desconocida ^(5,6).

Por ejemplo, en Croacia los reportes de incidencia, anualmente varía de 1,4 a 9,9 por 100.000 habitantes. En Estados Unidos más de 100 mil pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales, pero los reportes varían de 20 a 40 % dependiendo de los datos revisados, sin embargo estos estudios fueron desarrollados hace más de veinte años ⁽⁷⁻⁹⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

Debido al subdiagnóstico y al inadecuado reporte, la tasa de incidencia para metástasis cerebrales probablemente subestima la verdadera frecuencia ⁽⁵⁾.

La literatura nacional tiene escasos datos clínicos y patológicos acerca de las metástasis encefálicas y aquellos disponibles no están actualizados ⁽¹⁰⁾.

¿Podría establecerse la frecuencia real de las metástasis encefálicas en Venezuela, a través de la revisión anatomopatológica?

La finalidad de este estudio es disponer de datos actualizados acerca de las metástasis encefálicas en nuestro medio y tratar de establecer correlaciones de importancia entre las características morfológicas e inmunohistoquímicas con el objetivo de tener una información básica autóctona sobre la cual pueda basarse el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica encefálica en la población venezolana.

Justificación e importancia

Las metástasis al SNC son una causa principal de morbilidad y mortalidad que afectan la sobrevida, el estado cognitivo, el lenguaje, la coordinación, el comportamiento y la calidad de vida de los pacientes ⁽¹¹⁾.

A pesar de la crucial importancia de las metástasis encefálicas en la morbilidad y mortalidad del cáncer, muchos datos epidemiológicos, clínicos y anatomopatológicos no se conocen con exactitud.

La frecuencia de los tumores encefálicos metastásicos da una idea de que tanto aumentan los tumores en general, si se estima la sobrevida después del diagnóstico primario, lo cual es resultado directo de la detección temprana y de tratamientos más efectivos ^(8, 9). En otras palabras, la frecuencia de los tumores metastásicos encefálicos permite indirectamente evaluar la efectividad del diagnóstico temprano y del tratamiento de los tumores primarios. Es por ello que es necesario realizar estudios epidemiológicos, clínicos y patológicos, con la finalidad de obtener la información necesaria para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de los pacientes con cáncer. Motivado a esto se realizó este estudio, con el propósito de obtener datos adaptados a las situaciones y condiciones propias de nuestro país.

Antecedentes

Como se mencionó anteriormente numerosos estudios internacionales han tratado de establecer la incidencia de los tumores metastásicos encefálicos, precisando al mismo tiempo el origen de los mismos. Según estos estudios los reportes de incidencia varían de 8,3 a 11 por 100.000 habitantes, y los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan el cerebro en orden de frecuencia son: pulmón, mama, melanoma, tracto gastrointestinal. En otras series el carcinoma de células renales prevalece sobre los del tracto gastrointestinal y los tumores de origen desconocido ocupan un lugar importante en el origen de las metástasis siendo en algunas series el tercero en importancia. ^(2, 3, 5, 8, 9)

Otros estudios han precisado variables tales como signos, síntomas, edad de aparición, sexo, características imagenológicas y tratamiento para caracterizar mejor la frecuencia de las metástasis ^(3,7).

En Venezuela son pocos los reportes en esta materia, Figueroa en 1994 realizó un trabajo de investigación basado en 203 casos de metástasis al SNC, en donde precisó que las metástasis ocurren más frecuentemente en el cerebro, en pacientes de sexo masculino, entre la quinta y sexta década de la vida, los tumores primarios más frecuentes fueron pulmón, neoplasias linfohematopoyéticas, mama y próstata. Aunque la frecuencia absoluta no fue establecida otros datos de utilidad como localización, número de lesiones metastásicas, manifestaciones clínicas, estudio anatomopatológico y seguimiento de los pacientes son antecedentes importantes para desarrollar estudios similares en nuestro país ⁽¹⁰⁾.

Marco teórico

El encéfalo es la parte del sistema nervioso central (SNC), que se halla contenido en la bóveda craneana y está rodeado por meninges. Un septo fibroso constituido por la tienda del cerebelo permite distinguir dos porciones: infratentorial; constituida por el bulbo, la protuberancia y el cerebelo y supratentorial; conformada por los pedúnculos cerebrales y el cerebro propiamente dicho. En el cerebro se diferencian dos hemisferios, derecho e izquierdo y también, gracias a los surcos se observan externamente cuatro lóbulos: frontal, temporal, parietal y occipital que de la misma manera están divididos en derecho e izquierdo, respectivamente. El encéfalo se encuentra revestido por un manto llamado sustancia gris, que corresponde a la corteza cerebral lugar donde se ubican las áreas motoras, sensitivas y sensoriales ⁽¹²⁾.

El encéfalo recibe su vascularización de las diferentes ramas del polígono de Willis y particularmente de las arterias superficiales que irrigan territorios específicos de cada lóbulo a través de las circunvoluciones, todas ellas están situadas en la piamadre donde se anastomosan entre sí. A partir de las arterias de la piamadre se originan finas ramificaciones caracterizadas por ser de tipo terminal, es decir, penetran en la corteza y no se anastomosan intracerebralmente. El sistema venoso deriva del seno venoso de la duramadre, carece de

válvulas y no siempre sigue al trayecto de las arterias. El encéfalo carece de sistema linfático ⁽¹²⁾.

En general, los tumores cerebrales están clasificados en dos grupos principales, los primarios, que a su vez están clasificados en tres grupos (neuroepiteliales, no neuroepiteliales y otros), y los metastásicos, que son tumores originados fuera del SNC y que se diseminan secundariamente por vía hematológica o por invasión directa desde tejidos adyacentes ^(5,13).

De manera convencional, se entiende por metástasis cerebrales al crecimiento tumoral secundario en cualquiera de los componentes estructurales del encéfalo ⁽¹⁴⁾.

Las células tumorales poseen la capacidad adquirida de crecer en lugares diferentes al del tumor primario dando lugar a las metástasis. Siendo capaces de invadir los tejidos, penetrar en los vasos sanguíneos del órgano de origen, sobrevivir en la circulación y crecer en órganos distantes ⁽¹⁴⁾.

El cerebro es considerado como un sitio "santuario" para las células metastásicas, debido a que muchos agentes terapéuticos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. La barrera hematoencefálica es una red compuesta tanto por células endoteliales como por componentes de soporte que protegen el microambiente del SNC. En contraste con los vasos periféricos, el endotelio de los micro-vasos cerebrales está caracterizado por continuas uniones estrechas, actividad de pinocitosis disminuida, muy baja actividad y sobreexpresión de bombas de salida. Con el reforzamiento de la matriz extracelular que lo rodea, la membrana basal, los pericitos y las terminaciones de los astrocitos, la barrera hematoencefálica efectivamente previene el libre intercambio de sustancias entre la sangre y el fluido intersticial del cerebro. Más aún, el cerebro es en sí un desafío especial para las células tumorales, debido a que una vez que la barrera hematoencefálica y otros pasos son superados, deben sobrevivir. Cuando las células tumorales entran a la circulación cerebral, pueden ser arrastradas a sitios de flujo sanguíneo lento, entonces la interacción entre las células tumorales y las células endoteliales cerebrales o "migración transendotelial" es mediada por los receptores de superficie celular tumoral y las moléculas de adhesión celular endotelial ⁽¹⁵⁾.

Una vez que las células tumorales atraviesan la barrera hematoencefálica, son confrontadas con componentes del microambiente local, que incluyen: matriz extracelular,

células parenquimatosas cerebrales (astrocitos, oligodendrocitos, microglía), y moléculas de señalización paracrina que incluyen citoquinas y factores de crecimiento. La supervivencia y el crecimiento exitoso de las células tumorales requieren adaptación e interacción con estos factores. El cerebro también establece un adecuado suministro sanguíneo vía angiogénesis, angiectasia y vasculogénesis ⁽¹⁵⁾.

Este proceso de invasión y crecimiento tumoral metastásico también puede ser explicado por la llamada hipótesis de "semilla y suelo", propuesta hace más de un siglo por Paget en la cual sugiere que la ocurrencia de metástasis cerebrales no es al azar, sino que es secundaria a ciertas células tumorales "semilla", que son atraídas por el medio ambiente que las rodea, "el suelo". La hipótesis contempla tres principios: primero, las neoplasias están compuestas de subpoblaciones heterogéneas de células, con características diferentes; segundo, sólo una subpoblación celular selectivamente adecuada sobrevivirá, invadirá y migrará a otras localizaciones; finalmente, la colonización depende de la interacción entre la célula tumoral "semilla" y el microambiente hospedador "suelo". De acuerdo a Ewing, el patrón de circulación es responsable de la diseminación órgano-específica entre el tumor primario y su destino final. Aunque complejo, el proceso metastásico puede en general ser dividido en dos etapas principales, la primera, de migración de células tumorales desde su ambiente tumoral primario a varios tejidos distantes y la segunda de colonización de estas células tumorales en su nueva localización. Subyacente a estas dos etapas principales, están un sin número de características celulares que tienen lugar durante el desarrollo de las metástasis. Los cambios moleculares, genéticos y epigenéticos que ocurren definen el proceso de diseminación en varias etapas, también conocido como "cascada metastásica" ⁽¹⁶⁾.

El proceso metastásico puede involucrar cualquier parte del SNC, más del 80 % de las metástasis cerebrales están ubicadas en los hemisferios, en la zona tributaria de la arteria cerebral media, especialmente en la zona del borde arterial y en la unión de la corteza cerebral y la sustancia blanca, esto debido a las diferencias de calibre en los vasos que irrigan la corteza, ya que en la unión corteza-sustancia blanca el diámetro de los vasos alcanza 50 a 150 micras, el tamaño suficiente para un émbolo tumoral que puede alcanzar de 100 a 200 micras de diámetro. El cerebelo, el tallo encefálico, la pituitaria y el plexo coroide siguen en frecuencia en la localización de las metástasis en el encéfalo. En algunos casos las metástasis

pueden asentarse en lesiones cerebrales preexistentes. El diagnóstico de metástasis cerebral debe ser sospechado en todo paciente oncológico que desarrolle cualquier síntoma neurológico (1, 3, 5, 10).

Los signos y síntomas neurológicos de las metástasis intracraneales generalmente son causadas por efectos de aumento en la presión intracraneal, por efecto local del tumor en las estructuras cerebrales adyacentes o por invasión del tejido cerebral, se incluyen: cefalea, alteraciones del estado mental, paresia, ataxia, disminución de la agudeza visual, náuseas y problemas sensoriales. La cefalea es el síntoma más común y suele acompañarse de emesis y su frecuencia puede incrementarse con metástasis múltiples. Otros síntomas menos frecuentes incluyen: contracciones musculares, pérdida de la sensibilidad, accidentes cerebrovasculares o síndromes clínicos inusuales (3, 5, 14).

En pacientes en quienes se sospecha metástasis cerebrales la Resonancia Magnética (RM) con contraste es la mejor prueba diagnóstica, sin embargo la Tomografía Computarizada (TC) sigue siendo la modalidad inicial de investigación; si la TC revela múltiples lesiones entonces la RM usualmente no ofrece ninguna información adicional. Sin embargo, para obtener una buena información del paciente, si una metástasis única es vista en la TC una RM debe ser realizada para descartar lesiones múltiples antes de comenzar un tratamiento más radical (3).

La apariencia de las lesiones metastásicas en las imágenes es altamente variable, dependiendo del tipo de tumor primario, puede encontrarse la presencia de hemorragia, cambios quísticos y necrosis. El edema usualmente es extenso, la hemorragia es vista en aproximadamente 20% de las lesiones metastásicas sobre todo en metástasis de melanoma, pulmón, mama y carcinoma renal de células claras. Las lesiones quísticas son típicas de las metástasis de carcinomas de células escamosas (3, 14).

Aunque la multiplicidad es la característica fundamental de la enfermedad metastásica, casi la mitad de los pacientes tienen lesiones solitarias al momento del diagnóstico (3, 14).

En la TC las lesiones metastásicas pueden ser hipo, iso o hiperdensas. Puede observarse edema perifocal de moderado a severo. Las calcificaciones son raras antes de la radioterapia, excepto en los tumores de origen pulmonar o mamario, donde suele ser una

característica típica. Posterior a la administración de contraste es notado un intenso realce perilesional, el cual puede ser de distribución sólida o en anillo grueso ⁽¹⁴⁾.

El estudio de imágenes plantea fundamentalmente el diagnóstico diferencial con otros tumores primarios cerebrales y con patologías de origen no neoplásico. Las diferencias morfológicas entre las metástasis cerebrales y los tumores primarios, son que los tumores intrínsecos cerebrales tienen forma menos esférica y presentan mayor edema asociado, que suele extenderse hasta el cuerpo calloso. Los abscesos cerebrales presentan un realce en anillo más fino. En un estudio realizado en el centro médico de la Universidad de Kentucky, que incluyó 54 pacientes con sospecha de metástasis cerebral única, en 6 pacientes (11 %) finalmente se encontró que padecían abscesos cerebrales, gliomas o inflamación, lo cual realza la importancia del estudio anatomopatológico a la hora de identificar el origen de una lesión cerebral ⁽¹⁷⁾.

Macroscópicamente suelen ser masas bien circunscritas que rechazan, más que infiltrar en el parénquima cerebral adyacente, varían en forma y tamaño y pueden tener hemorragia, necrosis, degeneración quística y contenido mucoso ^(1,5).

Histológicamente, la mayoría de las metástasis, bien diferenciadas, recuerdan al tumor de origen, y son relativamente fácil de diferenciar de neoplasias primarias del SNC. Por lo general suelen ser bien delimitadas, ya que no infiltran el tejido nervioso, a menudo expanden por crecimiento de grupos de células tumorales en el espacio de Virchow-Robin, destruyendo el tejido neuroglial y causando marcados cambios reactivos. Algunas veces los carcinomas poco diferenciados puede ser confundidos con gliomas de alto grado (anaplásicos o glioblastoma multiforme), sin embargo, ciertas características a favor de carcinoma incluyen: arquitectura cohesiva, interface abrupta con el tejido nervioso presente, arreglo de las células tumorales alrededor de vasos sanguíneos en patrón “pseudopiteliomatoso”, necrosis coagulativa y no tumoral y ausencia de cambios microvasculares ^(5,18).

Muchas veces, es difícil determinar el sitio primario de los tumores metastásicos incluso en el examen histopatológico, debido a la desdiferenciación de las células tumorales durante el proceso de diseminación, algunas veces incluso, el tumor carece de características distintivas histológicas de su punto de origen primario. Por lo tanto, identificar el primario de

una metástasis cerebral es a menudo imposible usando solamente la microscopía de luz convencional y las técnicas histoquímicas no ofrecen muchas pistas. La inmunohistoquímica juega un rol importante en tales casos y puede ayudar a solucionar este problema con anticuerpos disponibles comercialmente contra diferentes constituyentes celulares normales o marcadores tumorales ^(19,20).

Desde el punto de vista médico y económico, la determinación del perfil fenotípico y genotípico resulta ser lo más prudente, es además, un método relativamente rápido y barato de análisis tumoral. De acuerdo a varios reportes, el análisis clínico detallado de los pacientes sólo se hace en aproximadamente 20 % de los casos, por lo tanto, el costo-efectividad y la especificidad de los marcadores inmunohistoquímicos hacen del examen patológico una importante herramienta para el equipo de trabajo del estudio de las metástasis ⁽²¹⁾.

Las metástasis al SNC pueden desarrollarse de cualquier neoplasia primaria, pero algunos tumores tienen predilección por el encéfalo. Estos son, los adenocarcinomas de pulmón y mama, melanomas, carcinomas renales y adenocarcinomas colorrectales, mientras que las metástasis de origen desconocido constituyen 5 a 11 % de todos los casos ⁽¹⁾.

Oncológicamente, la definición de tumor de origen desconocido incluye a los pacientes a quienes histológicamente se le ha comprobado la presencia de un tumor metastásico y en quienes una historia médica detallada, el examen físico integral y la investigación completa de laboratorio falla para identificar el sitio primario. Al momento de la neurocirugía el tumor primario es desconocido en aproximadamente un tercio a la mitad de los casos. En este tipo de tumores metastásicos, el estudio inmunohistoquímico es muy útil para tratar de determinar el sitio primario. Eventualmente alrededor del 50 % de los pacientes con metástasis cerebral de primario desconocido tendrán sitio primario diagnosticado después del estudio inmunohistoquímico ⁽⁴⁾.

El panel de inmunohistoquímica incluye los marcadores que identifican las metástasis cerebrales más comunes: citoqueratinas (CK), de amplio espectro (CK AE1/AE3), de alto peso molecular (CK34βE12), CK7 y CK20, factor de transcripción tiroidea-1 (TTF-1), vimentina, proteína S-100 y HMB-45. Otros marcadores empleados incluyen: Antígeno Prostático Específico (PSA), Receptores de Estrógeno (RE), Receptores de Progesterona (RP),

tiroglobulina, proteína del carcinoma renal, proteína del Tumor de Wilms 1 (WT-1) y Antígeno Epitelial de Membrana (EMA), entre otros. ^(1, 20, 21, 22).

Aunque los marcadores inmunohistoquímicos ayudan a reducir los diagnósticos diferenciales de primario, no existe un marcador único altamente sensible y específico, por esta razón claramente se ha demostrado que sólo el uso de múltiples marcadores en combinación es necesario para mejorar la exactitud al momento de predecir el sitio primario ^(20, 22).

Objetivo general:

Determinar las características clínicas y anatomopatológicas de los tumores metastásicos en el encéfalo diagnosticados en la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” en el período 1995-2010.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de tumores metastásicos en el encéfalo según edad y sexo.
2. Caracterizar las formas de presentación clínica más frecuentes y los sitios de localización anatómica de los tumores metastásicos del encéfalo.
3. Describir las características morfológicas de las metástasis en el encéfalo.
4. Mencionar los marcadores inmunohistoquímicos utilizados con mayor frecuencia para el diagnóstico de tumores metastásicos en el encéfalo.
5. Establecer la concordancia entre el diagnóstico anatomopatológico de las metástasis encefálicas y el sitio del tumor primario en pacientes procedentes del Hospital Universitario de Caracas.

Aspectos éticos

Todas las muestras analizadas en este estudio proceden del archivo de bloques y láminas de la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”. Cada una de las muestras cuenta con una orden de solicitud de biopsia en el archivo de documentos. Todas las biopsias en la Sección son

debidamente procesadas, archivadas y conservadas, con el objetivo de mantenerlas en estado óptimo para la docencia e investigación.

Se garantizó el anonimato (confidencialidad) de los pacientes, ya que los únicos datos de identificación personal como número de cédula y número de historia, fueron utilizados para localizar las historias clínicas archivadas en el Hospital Universitario de Caracas, bajo estricto seguimiento de la normativa de la Dirección Docente de este centro para revisión de historias médicas, que incluyen autorización del servicio involucrado (neurocirugía), y revisión en el mismo espacio físico del archivo, sin autorización de retirar las historias de allí.

Los datos clínicos tales como: edad, sexo, signos y síntomas y localización anatómica del tumor que se tomaron en cuenta para esta investigación, fueron extraídos de la hoja de solicitud de biopsia. Por otra parte, dada la naturaleza descriptiva y morfológica de este estudio, no se realizaron experimentos directos en los pacientes evaluados.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo.

Población y muestra

El universo estuvo conformado por 2860 biopsias tumorales procesadas en la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly” durante el período 1995-2010. La población estuvo constituida por 231 tumores metastásicos en el mismo período, y la muestra, posterior al proceso de aplicación de los criterios de exclusión, por 177 casos. De los 177 casos de la muestra, 102 eran procedentes del Hospital Universitario de Caracas, con número de historia y/o cédula, sin embargo, de ellos, sólo 97 casos tenían diagnóstico sugerido de primario por estudio anatomopatológico.

Criterios de inclusión

- Todos los tumores metastásicos en el encéfalo, diagnosticados en la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly” en el período 1995 al 2010.

Criterios de exclusión

- Casos sin láminas ni bloques.
- Tumores metastásicos en otra localización distinta al encéfalo.
- Láminas con mala calidad para la evaluación morfológica.
- Casos procedentes del Hospital Universitario de Caracas sin número de historia y/o cédula y que carezcan de diagnóstico sugerido de primario por estudio morfológico o inmunohistoquímico.

Procedimientos

Se revisaron retrospectivamente los libros de archivos en la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” correspondientes al período 1995-2010, para buscar todos los casos tumorales (primarios o metastásicos). De allí, se seleccionaron todos los casos con

diagnóstico de tumor metastásico, se revisaron las boletas de solicitud de biopsia de dichos casos, obteniendo la información clínica requerida (procedencia, número de historia y/o cédula, edad, sexo, localización, lateralidad, antecedente de tumor primario, signos y síntomas), en el caso de que la información no estuviera asentada en las boletas de solicitud de biopsia fue señalada como “no consignada”. Ver anexo 1 (formulario de recolección de datos).

Posteriormente, una vez seleccionados los casos, se solicitaron láminas y bloques de parafina, se revisaron todos los casos, aquellos casos que eran de mala calidad o no tuvieran láminas pero sí bloques de parafina, se les solicitó nuevos cortes histológicos. Asimismo se evaluaron las coloraciones especiales en los casos en que estaban disponibles y en los que no lo tenían pero había suficiente material en los bloques de parafina, se solicitó la realización de Ácido Peryódico de Schiff (PAS), coloración de azul alciano (Alcian Blue) y de mucicarmín, al personal de histotecnología de la Sección de Neuropatología.

Con todas las láminas histológicas y las coloraciones histoquímicas disponibles, se procedió a revisar las láminas con el fin de asentar las características histopatológicas de los tumores. Tales características fueron precisadas de la siguiente manera: patrón histológico (difuso, acinar, mixto, papilar, sólido, trabecular, con células en anillo de sello, células claras, discohesivo, sarcomatoide, cribiforme y nodular), pleomorfismo según la variabilidad de formas y tamaños de las células neoplásicas (leve, moderado, marcado), necrosis (focal y extensa) y nucléolo (inconspicuos si era poco visible con objetivo de 40X, conspicuo cuando era visible con objetivo de 10X, y prominente cuando era visible con objetivo de 4X o superaba la mitad del radio del núcleo). Con respecto a las coloraciones histoquímicas fueron evaluadas como positivo, negativo, no evaluables (cuando el control o la coloración fuera subóptima) y no realizada. Posteriormente estas coloraciones fueron interpretadas en cada caso si el Alcian Blue y/o el mucicarmín eran positivos en presencia o ausencia de PAS, como tumor productor o no productor de mucina. Ver anexo 2 (formulario de recolección de datos).

Simultáneamente se solicitó en la Sección de Inmunohistoquímica los casos seleccionados por contar con estudio inmunohistoquímico. Se evaluaron para obtener cuales fueron las reacciones realizadas, cuales resultaron positivas y cuales resultaron negativas. Los casos a los que no se les encontró láminas de inmunohistoquímica y cuyo diagnóstico

morfológico no era concluyente para búsqueda de primario, fueron excluidos de la segunda fase del estudio.

En una segunda fase, se seleccionaron los casos del Hospital Universitario de Caracas que tuvieron número de historia o cédula y diagnóstico morfológico y/o inmunohistoquímico de primario probable, se realizó un listado de dichos casos y previa autorización de la dirección docente del hospital y del Servicio de Neurocirugía, se procedió a solicitar las historias clínicas de dichos casos, siguiendo el sistema de numeración del departamento de historias médicas se reorganizó la lista y a través del personal de dicho departamento se obtuvieron las historias, las cuales fueron revisadas exhaustivamente con la finalidad de conocer si posterior al diagnóstico anatomopatológico se realizaron estudios de extensión que permitieran concluir si el tumor primario sugerido por el estudio histológico o inmunohistoquímico correspondía con el verdadero tumor primario.

La concordancia se estableció como sí, cuando la investigación clínica del primario corroboró el diagnóstico anatomopatológico, no, cuando la investigación clínica del primario contradice el diagnóstico anatomopatológico, sin embargo se establecieron tres categorías adicionales en vista de los hallazgos, las cuales fueron: historia no localizada o historia de otro paciente en los casos en los cuales los pacientes habían fallecido y su historia médica pasó al archivo pasivo, por lo cual no era posible revisarla o simplemente se le reasignó el mismo número de historia a otro paciente. Finalmente las categorías: sin confirmar, se refiere a pacientes a quienes no se les investigó el tumor primario sino que se le dio tratamiento basado en el reporte anatomopatológico; y primario desconocido, se refiere a pacientes a quienes no se les encontró tumor primario sugerido por estudio anatomopatológico ni por investigación clínica exhaustiva en otras localizaciones. Ver anexo 3 (formulario de recolección de datos).

Todos los datos obtenidos fueron asentados de manera manual en los formularios de recolección de datos y posteriormente transcritos a Excel 2010® para Windows 7®. Una vez transcritos los datos y elaborada la base de datos digital, se procedió al análisis estadístico correspondiente.

Tratamiento estadístico

El análisis estadístico de la información recopilada fue de tipo descriptivo. Así mismo sobre la base de los hallazgos encontrados se determinó si existen diferencias en los mismos cuando se separaron por sexo y grupos etarios, para ello se aplicaron métodos de estadística paramétrica como el Análisis de Varianza y las correlaciones se analizaron por análisis de tablas de contingencia. Para estos análisis se utilizaron los programas Excel de Microsoft, Prisma y Graphpad In Stat de Science. Los resultados fueron resumidos en tablas donde se expresó como el promedio más o menos el error típico y de ser necesario por polígonos de frecuencias.

El resto de las variables se analizaron con estadísticas de resumen como proporción, casos y gráficos por sectores.

Todos los datos fueron tabulados en Excel 2010® para Windows 7®, y los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS® versión 10.0.

RESULTADOS

El universo de muestras tumorales recibidas en la Sección de Neuropatología “Dr. Armando Domínguez” del Instituto Anatomopatológico de la UCV durante el período 1995-2010 fue de 2860 muestras, la población estuvo constituida por 231 tumores metastásicos en el mismo período, de los cuales, 37 estaban en la médula espinal y 194 en el encéfalo y cráneo, se excluyeron tres (03) casos por ser infiltración ósea y de las meninges, un (01) caso por estar extensamente necrótico y no ser de calidad óptima para evaluación morfológica y 13 casos por no tener láminas ni bloques para el estudio morfológico, quedando la muestra constituida, por 177 casos. En la segunda fase, de los 177 casos de la muestra, 102 eran procedentes del Hospital Universitario de Caracas, con número de historia y/o cédula, sin embargo, de ellos, sólo 97 tenían diagnóstico sugerido de primario por estudio anatomopatológico.

De los 177 pacientes incluidos en el estudio, 87 (49,1 %) fueron del sexo masculino y 90 (50,9 %) del sexo femenino. (Gráfico 1).

Las edades oscilaron entre 5 y 83 años con una media de 53 y una desviación estándar de 13.

Los síntomas y signos más frecuentemente observados, fueron cefalea en el 27,7 % de los casos seguido de hemiparesia y convulsiones con 16,9 y 5,1 % respectivamente. Otros más infrecuentes incluyen: hipertensión endocraneana y síndrome cerebeloso con 2,8 % cada uno, aumento de volumen 2,3 %, presencia de hematomas, trastornos de conciencia, de conducta y visuales con 1,1 % cada uno y mucho menos frecuentemente disartria y trastornos de la marcha (0,6 % cada uno). Los síntomas y signos no fueron reportados en la mayoría de los casos representando el 36,7 %. (Gráfico 2).

En 63 casos (35,6 %), el tumor se localizó en la hemisferio derecho, en 36 (20,3 %) en el lado izquierdo, en 21 (11,9 %) fueron tumores bilaterales y en 57 (32,2 %) la información de lateralidad no estuvo disponible. (Gráfico 3).

Con respecto a la localización del tumor la distribución es variable, la mayoría se encontraban en el lóbulo parietal con 42 casos (23,7 %) seguidos del lóbulo frontal con 21 casos (11,9 %), y localización múltiple 21 casos (11,9 %), otras localizaciones frecuentes

fueron cerebelo con 12 casos (6,8 %), lóbulo occipital y temporal con 10 casos cada uno (5,6 %), fosa posterior 8 (4,5 %) y un caso (0,6 %) por cada una de las siguientes localizaciones: base del cráneo, cuarto ventrículo, ganglios basales, interhemisferio, región sellar, silla turca, tálamo y ventrículo lateral. En 17 casos (9,6 %) la localización no fue especificada, en 28 (15,81 %) el tumor estuvo localizado en dos lóbulos consecutivos sin representar dos tumores independientes, 11 casos (6,2 %) frontoparietales, 9 casos (5,1 %) parietoccipitales, 5 casos (2,8 %) parietotemporales y 3 casos (1,7 %) frontotemporales. (Gráfico 4).

Los resultados obtenidos de las variables clínicas se encuentran resumidos en las tablas 1 y 2.

Desde el punto de vista macroscópico la mayoría de los casos se presentaron como múltiples fragmentos irregulares de tejido pardos claros, blandos, con necrosis y hemorragia variable. y las muestras extraídas por estereotaxia, fueron descritas como múltiples fragmentos cilíndricos, blancos, blandos con diámetro máximo de 1 mm.

Los patrones histológicos observados fueron: patrón trabecular en 43 casos (24,3 %), seguido de sólido con 39 (22 %), acinar con 21 casos (11,9 %) y papilar en 15 (8,5 %) (Figura 1).

Menos comúnmente se observaron patrones glandular y nodular en 11 casos cada uno (6,2 %), células claras con 9 (5,1 %) y células en anillo de sello 3 casos (1,7 %) (Figura 2), discohesivo y mixto con 8 casos cada uno (4,5 %), difuso 4 casos (2,3 %) (Figura 3), patrones sarcomatoide y basaloide con 2 casos cada uno (1,1 %) y cribiforme 1 caso (0,6 %) (Figura 4).

El pleomorfismo fue moderado en 82 de los casos (46,3 %), seguido de pleomorfismo leve con 51 (28,8 %) y en último lugar pleomorfismo marcado con 44 casos (24,9 %) (Figura 5). La presencia de necrosis focal fue evidente en 92 casos (52 %), en contraste con la necrosis extensa que estuvo presente en 85 casos (48 %) (Figura 6). Se observó nucléolo prominente en 74 casos (41,8 %), seguido en frecuencia por la presencia de nucléolos inconspicuos 62 casos (35 %) y los nucléolos conspicuos en 41 casos (23,2 %) (Figura 7).

El análisis histoquímico reveló que 50 (28,2 %) de los tumores eran productores de mucina (Figura 8). Mientras que 47 (26,6 %) no producían mucina, en 67 (37,9 %) no fue

posible realizar las coloraciones especiales, y en 13 (7,3 %) las coloraciones no fueron evaluables.

Las características morfológicas en cada tumor y la relación bien delimitada con el tejido nervioso adyacente permitieron sospechar que se trataba de un tumor metastásico y diferenciarlo de los gliomas que son infiltrativos y producen los criterios secuelares de Scherer. La Figura 9 demuestra la manera de infiltración de las metástasis en la corteza cerebral, cerebelosa y leptomeninges.

La suma de todas estas características: patrones histológicos, pleomorfismo, presencia de nucléolos, necrosis y producción de sustancias propias de un tumor, permitieron establecer como diagnósticos anatomopatológicos más frecuentes los siguientes: adenocarcinoma metastásico en 100 casos (56,4 %), carcinoma metastásico 64 casos (36,2 %) que incluye 7 casos (4 %) de carcinoma neuroendocrino y 57 casos (32,2 %) de carcinomas no especificados, el tercer lugar lo ocupa el diagnóstico de melanoma metastásico con 6 casos (3,4 %) y en cuarto lugar 3 casos (1,6 %) de tumores malignos de histogénesis indeterminada. Además se reportaron, un caso (0,6 %) de cada uno de los siguientes diagnósticos: feocromocitoma, neuroblastoma, osteosarcoma y tumor germinal (Gráfico 5).

Las características de la muestra según los indicadores histopatológicos están resumidas en la Tabla 3.

Con las características netamente morfológicas, particularmente tomando en cuenta los patrones histológicos, algunas características nucleares y la producción de sustancias, se plantearon diagnósticos de probable origen primario, sin embargo, fue necesario enfrentar estos tejidos a anticuerpos que permitieron corroborar el origen de dichas neoplasias, es así como por ejemplo, en un tumor de patrón acinar, trabecular o papilar con pleomorfismo moderado, nucléolo prominente, con presencia de glóbulos hialinos y productor de mucina se planteó el diagnóstico de adenocarcinoma metastásico sugiriendo como primario a pulmón; para comprobar esta sospecha se practicaron reacciones inmunohistoquímicas que incluyeron Citoqueratina 7 (CK7), Antígeno Carcinoembrionario (CEA) y Factor de Transcripción Tiroidea-1 (TTF1). Los cuales resultaron positivos en el caso de un primario de pulmón, adicionalmente otros anticuerpos fueron realizados para descartar otros primarios, teniendo

siempre en cuenta, los datos clínicos y morfológicos (Figura 10). En otro caso, ante un tumor sólido o mixto, nucléolo prominente, con presencia de pigmento pardo sugestivo de melanina, se sospechó de un melanoma metastásico, por lo cual, el panel inmunohistoquímico incluyó proteína S-100 y Human Melanoma Black-45 (HMB-45), anticuerpos que resultaron positivos para comprobar ese diagnóstico, así como CKAE1/AE3, resultó negativa, descartando origen epitelial y poniendo en evidencia el pigmento melánico (Figura 11). Igualmente un tumor de aspecto epitelial con células de citoplasma claro, pleomorfismo leve, nucléolo inconspicuo, se sospechó de primario de riñón, por lo cual se practicaron entre las reacciones inmunohistoquímicas proteína de Carcinoma renal y Vimentina, anticuerpos que son positivos en primarios de riñón (Figura 12).

Así, a través de la orientación clínica y morfológica fue que se practicaron los siguientes marcadores inmunohistoquímicos en este orden de frecuencia: Citoqueratina 7 (58,7 %), Citoqueratina 20 (56,4 %), Factor de Transcripción Tiroidea-1 (TTF1) (29,3 %), Citoqueratinas de alto y bajo peso molecular (CKAE1/AE3) (24,2 %), Antígeno Carcinoembrionario (CEA) (24,2 %), Antígeno Epitelial de Membrana (EMA) (16,9 %), Vimentina (16,3 %), Citoqueratina de alto peso molecular (CK34 β E12) (15,8 %), Proteína S-100 (S100) (10,1 %), Antígeno prostático específico (APE) (9 %), Citoqueratina 8 (CK8) (7,9 %), Proteína Ácida Glial Fibrilar (PAGF) (7,3 %), Cromogranina (6,7 %), Receptores de Estrógenos (RE) (6,7 %), Receptores de Progesterona (RP) (6,7 %), Human Melanoma Black-45 (HMB-45) (5,6 %), Enolasa Neuronal Específica (ENE) (5,6 %), Sinaptofisina (5 %), Proteína del carcinoma renal (CA renal) (4,5 %), Tiroglobulina (3,3 %), Antígeno Leucocitario Común (ALC) (3,3 %), Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2) (2,8 %), Neurofilamento (1,6 %), Hepatocyte Paraffin 1 (Hep-Par 1) (1,6 %), Proteína producto del Gen 9.5 (PGP 9.5) (1,1 %), Antígeno Carbohidrato-125 (CA-125) (1,1 %), CD34 (1,1 %). Se utilizaron cada uno de los siguientes marcadores en una sola oportunidad (0,5 %): Citoqueratina 5/6 (CK5/6), Ulex Europeus, Melan-A, Alfa-1-antitripsina, Lactógeno Placentario Humano (PLAP), Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), Prolactina (PL), Hormona Gonadotrópica (GH), Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) y Proteína 53 (p53) (Tabla 4).

Los marcadores que resultaron positivos más frecuentemente fueron: CK7 (44,1 %), CKEA1/AE3 (19,8 %), CEA (17,5 %), EMA (12,4 %), TTF1 (10,7 %), CK34BE12 (7,9 %), S100 y CK8 (6,2 % cada uno), CK20 y Vimentina (5,6 % cada uno), ENE (4 %), HMB45, RE y Cromogranina (2,8 % cada uno) y RP (2,3 %). Y algunos de los más infrecuentes incluyen Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2) con 2 casos (1,1 %) y la proteína p53 con 1 caso (0,6 %) (Figura 13) (Tabla 4).

El diagnóstico de probable primario pudo ser estimado en 150 casos (84,7 %), sin embargo no fue posible con el estudio anatomopatológico establecer probable primario en 27 casos (15,2 %) (Gráfico 6). Al relacionar las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas los órganos relacionados con probable primario fueron en frecuencia: pulmón 84 (47,4 %), mama 19 (10,7 %), tubo digestivo 13 (7,3 %), riñón 10 (5,6 %), piel 7 (3,9 %), próstata y vía ginecológica 4 cada uno (2,2 %), 2 tumores neuroendocrinos de localización no especificada (1,1 %) y 1 (0,6 %) de cada uno de los siguientes: feocromocitoma, tumor germinal, hígado, osteosarcoma, retroperitoneo, tiroides y vejiga (Gráfico 7).

Al seleccionar los casos provenientes del Hospital Universitario de Caracas, se obtuvieron 102 casos, de los cuales se pudo establecer diagnóstico de probable primario por estudio anatomopatológico en 97 casos (95 %) y no fue posible especificar una localización o probable primario en 5 casos (5 %) (Tabla 5).

De los 97 casos, no se localizó la historia clínica o la misma había sido asignada a otro paciente en 52 casos (53,7 %). No se investigó el diagnóstico de primario sugerido en 9 pacientes (9,3 %), en 7 pacientes (7,21 %) el primario fue desconocido a pesar del diagnóstico anatomopatológico y los estudios de extensión. En 5 pacientes (5 %) el diagnóstico sugerido de primario no concordó con el primario del paciente y en 24 pacientes (24,7 %) el estudio anatomopatológico fue certero a la hora de establecer el primario (Tabla 5).

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios afirman que los tumores metastásicos cerebrales son las neoplasias intracraneales más comunes en adultos, y que son, de hecho, los tumores más comunes del SNC, son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con cáncer. Aunque diferentes autores sustentan que entre 20 a 50 % de los pacientes adultos con cáncer sistémico desarrollará metástasis cerebrales en el transcurso de su enfermedad y alrededor de 10 a 20 % serán sintomáticos. La verdadera incidencia de las metástasis cerebrales es desconocida y se cree que está subestimada, la frecuencia reportada de diseminación de cáncer sistémico al cerebro oscila entre 8,3 a 11 por 100.000 habitantes, esta variabilidad de datos depende de si los datos son revisados en material de autopsia, biopsias, o material radiológico ^(2, 8, 9, 15, 16, 21).

En Venezuela, los datos clínicos y morfológicos de las metástasis cerebrales no son bien conocidos y se cree que están subregistrados y desactualizados. Figueroa, incluyó registros de biopsias y autopsias de lesiones cerebrales y de médula espinal desde 1970 hasta 1992, logrando recopilar 203 casos, sin embargo, este número no fue comparado con la cantidad de tumores totales registrados en ese período de tiempo. En contraste con esta cifra, este estudio cuyo período fue desde 1995 hasta 2010, recopiló un total de 177 casos, estudiados sólo por biopsia, comparado con el total de biopsias tumorales registradas en ese período, corresponde a un 5 % de todos los tumores cerebrales, esta cifra contradice la premisa de que los tumores metastásicos cerebrales son las neoplasias más frecuentes del SNC y esta frecuencia se encuentra muy por debajo de la reportada en otros países como Estados Unidos, Canadá y Croacia en donde la frecuencia de los tumores metastásicos alcanzan 45,7 %. Nuestras cifras probablemente son debidas a que muchas veces cuando se presentan lesiones cerebrales únicas o múltiples, se considera como metástasis y suele iniciarse el tratamiento con radioterapia sin la confirmación histológica, por lo cual no pueden ser registrados en estudios como este, basados en la anatomía patológica ^(7,10).

En este trabajo hubo un ligero predominio de casos en el sexo femenino con 50,9 % sobre el masculino con 49,1 %, esta relación es inversa en comparación con el trabajo de Figueroa cuya predominancia fue significativamente mayor en el sexo masculino con 63,5 %, y también con otros reportes internacionales, donde el sexo masculino tuvo una preponderancia definitiva en todas las casuísticas, incluso con una relación 2,3:1 ^(4, 7, 9, 10, 19).

La Organización Mundial de la Salud, afirma que la diferencia de género en los tumores metastásicos encefálicos carece de un efecto significativo, ya que la proporción de los tumores primarios varía según el sexo ⁽⁵⁾.

Los estudios han demostrado que la frecuencia absoluta de metástasis cerebrales se incrementa en cierta edad y luego declina, lo cual confirma la tendencia observada en la presente investigación con un rango de edad entre 5 y 83 años. En el trabajo realizado por Patnayak et al en la India, el rango de edad de neoplasias metastásicas estuvo entre los 28 y 75 años y la mayoría de los casos estuvo entre la cuarta y quinta década de la vida. Así mismo, Ausnds et al, encontró que la mayoría de las metástasis cerebrales se presentaron en pacientes menores de 65 años. Wu et al, aunque incluyeron un número pequeño de casos (6), observó un rango de edad entre 21 y 56 años con una media de 41 años, en Croacia el rango fue similar entre 8 y 83 años, con una media variable según el sitio del primario ^(7, 9, 19, 23, 24).

Sin lugar a dudas, el grupo etario de las metástasis depende de la edad de la aparición de los primarios más frecuentes, por ejemplo, la incidencia de metástasis de pulmón es en pacientes entre 40 y 49 años de edad, para pacientes con primarios de melanoma, riñón y cáncer colorrectal la incidencia de edad se sitúa entre los 50 y 59 años de edad y entre 40 y 49 años, para los pacientes con cáncer de mama. Las metástasis de carcinoma colorrectal se ha observado entre 37 a 84 años con una media de 63 años, evidentemente relacionado con el rango de edad en el cual estos tumores aparecen. Sin embargo, algunas metástasis de otros primarios como carcinoma urotelial, carcinoma renal y adenocarcinoma gástrico pueden aparecer tardíamente, en relación con el primario ^(9, 25-28).

La presencia de metástasis cerebrales siempre debe plantearse en el diagnóstico diferencial de un paciente con diagnóstico previo de cáncer y síntomas neurológicos. Aunque algunas series afirman que las metástasis sintomáticas comprenden sólo el 5 % de los casos, la mayoría concuerda en que los signos y síntomas derivados del efecto de masa de las lesiones prevalecen en estos pacientes. Para Nussbaum et al, en Minnesota los casos asintomáticos ascienden al 10 %, el resto desarrolla en orden de frecuencia los siguientes síntomas: cefalea, alteraciones del estado mental, convulsiones, hemiparesia, trastornos de la marcha, alteraciones visuales, náuseas/vómitos, disfagia, alteraciones sensoriales y más infrecuentemente hemorragia intratumoral. En Serbia, los síntomas se restringen a

convulsiones y alteraciones de la conducta. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones, incluyendo ésta, los síntomas y signos siguen siendo los descritos por Nussbaum, aunque en diferente orden de frecuencia. En el presente trabajo, la cefalea, como ha sido reportado en la literatura internacional, es el síntoma más frecuentemente observado en los pacientes con metástasis independientemente del cuadro de presentación. Lamentablemente, el dato clínico no siempre estuvo disponible en esta investigación y la ausencia de información con respecto a signos y síntomas alcanzó el 36,7 %, lo cual limita la comparación con otras investigaciones. Es importante recordar que el diagnóstico de metástasis cerebral puede ser hecho durante el estadiaje de un paciente con cáncer (presentación metacrónica), o antes de que se sepa de la presencia de un primario (presentación precoz) o más raramente al mismo tiempo que el tumor primario (presentación sincrónica) ^(3, 4, 8, 14).

La literatura coincide en que las metástasis son más frecuentes al encéfalo que a la médula espinal, y que en el encéfalo se afectan más frecuentemente los hemisferios (80 %) que el cerebelo (15 %) y el tallo encefálico (5 %) ⁽¹⁶⁾.

Aunque las leptomeninges, los nervios craneales, los vasos sanguíneos y el cráneo en sí pueden ser afectados, el sitio más afectado es el parénquima cerebral, ocasionalmente estos tumores pueden ser vistos también en la pared del ventrículo, en la glándula pituitaria, el plexo coroides o incluso en una lesión preexistente como un meningioma. La fosa posterior es afectada con relativa frecuencia, hasta 15 a 20 %, sobre todo en pacientes con cáncer colorrectal, carcinoma renal y de tumores de órganos pélvicos. En nuestra revisión la mayoría de los casos presentó localización hemisférica, sólo el 25 % estuvo en otras localizaciones que incluyeron en orden de frecuencia: cerebelo, fosa posterior, base del cráneo, cuarto ventrículo, ganglios basales, interhemisferio, región sellar, silla turca, tálamo y ventrículo lateral. En la mayoría de los casos de este estudio el hemisferio más comprometido fue el derecho, sin embargo, esta información de lateralidad no parece haber sido tomado en cuenta en otras investigaciones. Cabe resaltar que esta lateralidad puede ser explicada por la distribución del riego sanguíneo cerebral, hipótesis que explica también la frecuente aparición de metástasis múltiples, que alcanza el 47 a 70 % de incidencia en algunos estudios y en este estudio alcanzó el 11,9 %. En contraste con esto, las metástasis únicas representaron la mayoría de los casos de esta investigación, siendo el lóbulo parietal el más afectado, similar a lo descrito por

Figuroa y por Polyzoidis et al. En otras series donde la metástasis también fue única, el lóbulo más afectado fue el frontal ^(3-5, 8, 10, 29, 30).

Un grupo importante de pacientes en este estudio con lesiones únicas tenía dos o más lóbulos consecutivos afectados, en los cuales, el lóbulo parietal estuvo siempre involucrado. En la práctica oncológica es de relevancia la localización y el patrón invasivo de las lesiones, de allí que sea significativo el hecho de lesiones únicas bien delimitadas, que son más sensibles al tratamiento local, tal como cirugía o radiocirugía. Es así, como algunos estudios, con objetivos clínico-patológicos, tales como el de Berghoff et al, señalen, que existen tres patrones de invasión: bien delimitado, perivascular e infiltrativo, a pesar de que el patrón de invasión no fue especificado en este estudio, debido a la limitación del tipo de muestra evaluado, es importante tomar en cuenta que las lesiones que afectaban dos o más lóbulos consecutivamente podrían ser el resultado de patrones infiltrativos, sin embargo, estas son meras especulaciones, que ameritan investigaciones morfológicas más profundas, en pro de tratamientos más efectivos, para lo cual el estudio en autopsias sería la herramienta más apropiada de realizar y revisar ⁽³¹⁾.

La relación entre la morfología del tumor y el comportamiento biológico de los tumores ha sido conocida por más de un siglo. La determinación de la naturaleza metastásica de un tumor cerebral requiere de la evaluación de las características morfológicas típicas de la lesión. Como se ha afirmado anteriormente, el aspecto histológico está fuertemente ligado a las características del tumor primario, hecho éste que se sustenta en tratar de diferenciar tumores primarios cerebrales indiferenciados de metástasis que similarmente se encuentran en un estado de “desdiferenciación”, es importante resaltar que el examen histopatológico es fundamental para el diagnóstico, especialmente en paciente con focos tumorales que no han sido identificados con otros estudios ^(20, 21,32-34)

Tradicionalmente en el estudio de una metástasis se han utilizado hematoxilina-eosina y técnicas especiales tales como el mucicarmín, con la finalidad de diferenciar si se trata de un carcinoma o un adenocarcinoma. En este estudio el 92,7 % de los casos correspondieron a tumores epiteliales malignos metastásicos (adenocarcinomas y carcinomas), el adenocarcinoma ocupó el primer lugar con 56,5 % y en el 26,6 % se pudo demostrar la producción de mucina con la reacción de mucicarmín, sin embargo, esta técnica no pudo ser

realizada en todos los casos y en algunos no fueron evaluables, es importante tener en cuenta que la negatividad de las reacciones histoquímicas no excluye el diagnóstico de adenocarcinoma. Muchas de estas técnicas auxiliares no son realizadas en algunos laboratorios, debido a la aparición y aplicación de otros métodos, como la inmunohistoquímica que ha tenido auge a partir de la década de los 90.⁽³⁵⁾

La mayoría de los autores coinciden, como en este estudio, que el adenocarcinoma es el diagnóstico más frecuente en las metástasis cerebrales, muchos de ellos con un aspecto poco diferenciado, desafortunadamente los adenocarcinomas metastásicos de diferentes localizaciones tienen una apariencia microscópica muy parecida unos de otros, lo cual no facilita el diagnóstico del sitio primario ^(4, 20-22).

El diagnóstico histológico del tumor primario en las metástasis cerebrales es difícil de establecer debido a la dediferenciación de las células tumorales durante el proceso de diseminación, esta dificultad morfológica se ha visto superada por la creciente aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas, que además de ser un método económico en comparación con los estudios de extensión, minimiza el tiempo de estudio en pacientes con primario desconocido, en quienes el tiempo para inicio de tratamiento no puede ser demorado, por otra parte un diagnóstico más certero lleva a tratamientos más efectivos, lo cual mejora sustancialmente el pronóstico y la sobrevida. Patnayak et al coinciden en las dificultades prácticas que se plantean para identificar un tumor primario únicamente por su apariencia histológica, y en la utilidad de usar marcadores inmunohistoquímicos específicos sobre todo en el estudio de primarios desconocidos ⁽¹⁹⁻²²⁾.

Como los tumores epiteliales son los depósitos secundarios más frecuentes del sistema nervioso central, los marcadores inmunohistoquímicos están dirigidos a identificar, este tipo de neoplasias, particularmente los adenocarcinomas, por lo cual, los marcadores más frecuentes utilizados en forma de panel, están encaminados a buscar los adenocarcinomas según su sitio de origen. Es así como, similar a lo observado en esta investigación, las Citoqueratinas 7 y 20 son algunos de los principales anticuerpos empleados, información adicional puede ser obtenida al combinar anticuerpos específicos como TTF-1, APE y Proteína del carcinoma renal, sin embargo se sabe que ningún marcador por sí sólo predice

tumores primarios, el uso de múltiples marcadores proveen alta sensibilidad y especificidad y aumentan el valor predictivo positivo en detectar adenocarcinomas primarios ⁽²²⁾.

Como ejemplo de la importancia interpretativa de la inmunohistoquímica puede tomarse una de las combinaciones más referidas en la literatura como es el uso de CK7 y TTF-1, para identificar el primario más documentado que es pulmón, el cual es positivo para ambos anticuerpos. Pranshuta et al, afirman que el TTF-1, no marca el tejido cerebral normal ni los tumores astrocíticos, sin embargo Ünal et al señalan que el TTF-1, aunque es un marcador muy utilizado para identificar neoplasia de pulmón y tiroides, también se ha descrito en tumores de otras localizaciones particularmente carcinoma colorrectal, tumores ginecológicos, carcinoma urotelial, carcinoma de estómago, próstata y glándulas salivales, así como tumores primarios del sistema nervioso central. Por esta razón, aun cuando en esta investigación CK7, CK20 y TTF-1 fueron los tres anticuerpos más empleados, siendo CK7 y TTF-1 marcadores positivos en un porcentaje no despreciable, no es posible afirmar que el uso único de estos tres anticuerpos puede predecir por sí sólo el diagnóstico de primario ⁽³⁶⁾.

El primario más frecuente reportado en esta investigación fue pulmón con 47,4 %, en segundo lugar mama 10,7 %, tubo digestivo en la tercera posición 7,3 %, riñón 5,6 % y piel 3,9 %, lo cual concuerda con la literatura nacional e internacional, tal como lo reportó Nussbaum, el carcinoma de células pequeñas y no pequeñas de pulmón ocupó la primera posición con 39 %, y en segundo lugar mama con 17 %, piel (melanoma) ocupó la tercera posición y tubo digestivo y riñón igualados con 6 % cada uno en la cuarta posición. Patnyak encontró como primario más frecuente pulmón, sin embargo, otros primarios reportados en dicho estudio incluyeron tiroides, próstata, vejiga, y tumores germinales de testículo. En Austria, Drlicek reportó igualmente como primario más frecuente, pulmón. La frecuencia de primario pulmonar en diferentes series alcanza entre 20 y 65 % ^(4, 7-8, 10, 15, 19-22, 30, 37-39).

Las metástasis de primario pulmonar al cerebro son un fenómeno ampliamente reconocido, las investigaciones actuales se han centrado en tratar de entender dicho fenómeno, a través del estudio del proceso biológico y molecular que permite al cerebro albergar depósitos secundarios de células tumorales originadas en el pulmón, ya que se sabe, que los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y metástasis cerebrales tendrán peor pronóstico y sobrevida. El entendimiento de este fenómeno, podría contribuir a procesos terapéuticos

novedosos que permitan utilizar esta estadística ampliamente reconocida en pro de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón ^(4, 15, 37-39).

Similar a lo encontrado en diferentes investigaciones, los primarios de mama se caracterizan por seguir en frecuencia a los primarios de pulmón, se ha descrito que entre el 15 y 30 % de las pacientes con cáncer de mama desarrollará metástasis al cerebro o a la duramadre, como señala Lear-Kaul, a menudo las pacientes con carcinoma de mama desarrollará enfermedad metastásica meses o incluso años después de la aparición del primario, según Weil et al, la incidencia de metástasis cerebrales sintomáticas en mujeres con cáncer de mama varía de 10 a 16 %, lo cual es comparable con el porcentaje señalado en esta investigación, que correspondió a 10,7 % ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Fuera de los primarios más frecuentes como pulmón, mama y tubo digestivo, hubo casos que podrían considerarse anecdóticos y aislados, ya que representan tumores metastásicos muy infrecuentes, incluso con reporte de uno o dos casos, tal como fueron feocromocitoma, tumores germinales, hepatocarcinoma, osteosarcoma y tumores de tiroides, aunque estos casos, como se mencionó anteriormente suelen ser aislados, debe tenerse en cuenta que probables primarios inusuales pueden ocurrir en el sistema nervioso central, e incluso de aparición tardía, como se ha reportado en carcinomas renales, carcinomas de células transicionales y carcinomas gástricos también de aparición tardía y posterior a resección curativa, colangiocarcinomas, carcinomas seroso papilar de útero, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, carcinoma de células escamosas ano-rectal, carcinoma papilar de tiroides e incluso lesiones mesenquimáticas malignas tales como sarcoma alveolar de partes blandas y sarcomas de la aorta, de estas lesiones mesenquimáticas lo más importante es diferenciar los sarcomas originados de las partes blandas y óseas del cráneo que infiltran el parénquima cerebral de verdaderas metástasis, como ocurriría por ejemplo en caso de osteosarcomas ^(26-28, 43-49).

La determinación del inmunofenotipo de un tumor primario, es siempre necesaria, ya que la precisión histológica e inmunohistoquímica puede proveer al paciente de beneficios en su tratamiento, sin embargo, un tumor primario puede permanecer desconocido y asintomático durante el tratamiento de la metástasis cerebral, aún durante el seguimiento del paciente hasta el momento de su muerte e incluso las autopsias algunas veces fallan en revelar el primario.

La ausencia de información clínica y la poca disponibilidad de las historias constituyeron los factores limitantes en esta investigación, aun cuando se estableció anatomopatológicamente un primario presuntivo en el 95 % de los casos del Hospital Universitario de Caracas, en más del 50 % de estos casos, no se pudo acceder a la historia clínica, lo cual restringió el análisis de concordancia a menos de la mitad de los casos, en los cuales además en un 9,3 % no se investigó el primario, estos pacientes fueron llevados a tratamiento radioterapéutico probablemente en pro de mejorar sus condiciones clínicas y disminuir el tiempo de espera para el inicio del tratamiento. Aunque los estudios señalan que entre un 13 y 48 % de los primarios permanecen desconocidos o no identificados después de la cirugía y la biopsia, el porcentaje en esta investigación llegó sólo a 7,2 %, adicionalmente cabe resaltar que el porcentaje de no concordancia fue de tan sólo 5,1 % en contraste con la concordancia que fue de 24,7 %. En la bibliografía revisada, no se encontró un trabajo similar a este, donde se tratara de hacer correlación clínico-patológica. ^(4,21).

Conclusiones

Los tumores metastásicos al encéfalo representaron el 5 % de todos los tumores del sistema nervioso central entre 1995 y 2010, en la sección de Neuropatología del Instituto Anatomopatológico de la UCV, predominaron en el sexo femenino con una edad media de 53 años, se presentaron como cefalea o hemiparesia, y predominaron en el lóbulo parietal derecho.

Las metástasis más frecuentes fueron adenocarcinomas de patrón trabecular o sólido, con pleomorfismo moderado, necrosis focal y nucléolos prominentes, en los cuales pocas veces se pudo demostrar la producción de mucina.

Los anticuerpos más recomendados para investigar el inmunofenotipo de los tumores primarios que más metastizaron al cerebro fueron CK7, CK20, TTF-1, CKAE1/AE3, CEA y Vimentina, sin embargo, la apariencia histológica, y la información clínica en cada paciente permitió realizar un panel individualizado por caso.

Los primarios más frecuentes con metástasis al SNC en este estudio fueron pulmón, mama, tubo digestivo, riñón y piel (melanoma), los linfomas no fueron incluidos en este estudio.

La poca accesibilidad a las historias clínicas impidió un estudio correcto de concordancia entre los resultados anatomopatológicos y los primarios, sin embargo, en los casos en los que se pudo acceder a la historia clínica o al seguimiento del paciente la concordancia alcanzó casi un 25 %, lo cual significa, que el estudio histológico e inmunohistoquímico permite predecir el primario, siendo este un método que reduce costos y tiempo para los pacientes enfermos de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de la Sección de Neuropatología, especialmente a la Ht. Gisela Clemente de Amundaray, Lic.Teresa Hidalgo y Ht. Rosy Savino, por su asistencia técnica y de laboratorio.

Al personal de la Sección de Inmunohistoquímica, particularmente a la Ht. Elizabeth Palomino, por su valiosa colaboración en el suministro y archivo de láminas de inmunohistoquímica.

Al Instituto Anatomopatológico Dr. José Antonio O'Daly de la Universidad Central de Venezuela y al personal administrativo, docente y residente que allí labora, por su apoyo en las diferentes áreas donde se desenvuelven.

REFERENCIAS

1. Cvetkovic-Dozic D, Skender-Gazibara M, Manojlovic E, Milenkovic S, Dozic S. Pathology of central nervous system metastases – an overview. *Arch Oncol.* 2006; 14: 50-52.
2. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett G, Toms S. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 237–242.
3. Stosic-Opincal T. Diagnostic of central nervous system metastatic disease. *Arch Oncology.* 2006; 14: 41-43.
4. Polyzoidis K, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31: 247-255.
5. Wesseling P, Wesseling Von Deimling A., Aldape K. Metastatic tumours of the CNS. 4a ed. WHO classification of tumours of the Central Nervous System. 2007: 248-257.
6. Gardovic I, Posner J. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005; 75(1): 5-14.
7. Materljan E, Materljan B, Sepèia J, Tuškan-Mohar L, Zamolo G, Erman-Baldini E. Epidemiology of Central Nervous System Tumors in Labin Area, Croatia. *Croat Med J.* 2004; 45: 206-212.
8. Nussbaum E, Djalilian H, Cho K, Hall W. Brain Metastases Histology, Multiplicity, Surgery and Survival. *Cancer.* 1996; 78: 1781-1788.
9. Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F, Vigneau F, Lai P, Sawaya R. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973-2001) in the

- Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (14): 2865-2872.
10. Figueroa ML. Tumores metastásicos en el SNC: un estudio de 203 casos. [Trabajo Especial de Grado]. Facultad de Medicina UCV. 1994.
 11. Aragon-Ching J, Zujewski A. CNS Metastasis: and old problem in a new guide. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 6.
 12. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. Volumen I. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1995: 164-260.
 13. Takei H, Bhattacharjee M, Rivera A, Dancer Y, Powell S. New Immunohistochemical Markers in the Evaluation of Central Nervous System Tumors A Review of 7 Selected Adult and Pediatric Brain Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:234–241
 14. López G, Carrera S, Sancho A, Mañé J, Muñoz A. Oncología Metástasis Cerebrales. Madrid: Arán Ediciones S.L. 2008: 18-41.
 15. Hanibuchi M, Kim S-J, Fidler I, Nishioka Y. The molecular biology of lung cancer brain metastasis: an overview of current comprehensions and futures perspectives. *J Med Invest*. 2014; 61: 241-253.
 16. Rahmathulla G, Toms S, Weil R. The Molecular Biology of Brain Metastasis. *J Oncol*. 2012: 1-16.
 17. Patchell R, Tibbs P, Walsh J, Dempsey R, Maruyama J, Kryscio R et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *N Engl J Med* 1990; 322:494-500.

18. Rosenblum M. Central Nervous System. En: Rosai J (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10^a ed. Edimburgo: Mosby Elsevier: 2011. 2307-2408.
19. Patnayak R, Jena A, Vijaylaxmi B, Lakshmi A, Prasad BCM, Chowhan A et al. Metastasis in central nervous system: Clinicopathological study with review of literature in a tertiary care center in South India. South Asian J Cancer 2013; 2 (4): 245-249.
20. Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W. Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary. Pathol Res Pract 2004; 200: 727-734.
21. Biernat W. Metastatic tumours of the central nervous system – a pathological approach. Folia Neuropathol 2009; 47 (3): 228-233.
22. Park S, Kim B, Kim J, Lee S, Hoon Kang G. Panel of immunohistochemical markers help determine primary site of metastatic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:1561–1567.
23. Auslands K, Apskalne D, Bicans K, Ozols R, Ozolins H. Postoperative survival in Patients With Multiple Brain Metastases. Medicina (Kaunas) 2012; 48(6):281-285.
24. Wu A, Drees J, Wang H, VandenBerg S, Lal A, Henner W et al. Gene expression profiles help identify the Tissue of Origin for metastatic brain cancers. Diagn Pathol 2010; 5 (26): 1-6.
25. Damiens K, Ayoub JP, Lemieux B, Aubin F, Saliba W, Campeau MP et al. Clinical features and course of brain metastases in colorectal cancer: an experience from a single institution. Curr Oncol 2012; 19 (5): 254-258.

26. Samiento J, Wii M, Piao Z, Stiner E. Solitary cerebral metastasis from transitional cell carcinoma after a 14-year remission of urinary bladder cancer treated with gemcitabine: Case report and literature review. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 82-95.
27. Choi W, Koh Y, Song S, Roh H, Lim S. Extremely Delayed Brain Metastasis from Renal Cell Carcinoma. *Brain Tumor Res Treat* 2013; 1: 99-102.
28. Sakurai K, Muguruma K, Murata A, Toyokawa T, Amano R, Kubo N et al. Early gastric cancer with suspected brain metastasis arising eight years after curative resection: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 818- 822.
29. Biswas G, Bhagwat R, Khurana R, Menon H, Prasad N, Parikh PM. Brain metastasis-Evidence based management. *J Cancer Res Ther* 2006; 2 (1): 5-13.
30. Wu S, Rao MY, Zhou J, Lin Q, Wang ZJ, Chen YX et al. Distribution of metastatic disease in the brain in relation to the hippocampus: a retrospective single-center analysis of 6064 metastases in 632 patients. *Oncotarget* 2015; (3): 1-7.
31. Berghoff A, Rajky O, Winkler F, Bartsch R, Furtner J, Hainfellner JA et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro-Oncology* 2013; 15(12):1664–1672.
32. Saha K. Through the microscope: The correct diagnosis to decide a suitable therapy. *South Asian J Cancer* 2013; 2 (4): 243-244.
33. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathol* 2015: 1-12.
34. Ramazan K, Bora G, Gülşah K, Zeki S. Miliary brain metastases from occult lung adenocarcinoma: Radiologic and histopathologic confirmation. *Neurosci Rural Pract.* 2012; 3(3): 386–389.

35. Sharma P, Trivedi P, Shah MJ. Evaluation of central nervous system metastases with immunohistochemistry correlation. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57: 376-9.
36. Ünal B, Yildirim S, Sezer C, Süren D. TTF-1 may not be a Reliable Marker for Differentiating Metastasis from Brain Tumors. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30: 201-205.
37. Kafka A, Tomas D, Beros V, Pecina H, Zeljko M, Pecina-Slaus N. Brain Metastases from Lung Cancer Show Increased Expression of DVL1, DVL3 and Beta-Catenin and Down-Regulation of E-Cadherin. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15:10635-10651.
38. Winkler F. The brain metastatic niche. *J Mol Med* 2015; 93:1213–1220.
39. Noronha V, Joshi A, Gokarn A, Sharma V, Patil V, Janu A et al. The Importance of Brain Metastasis in EGFR Mutation Positive NSCLC Patients. *Chemoter Res Pract.* 2014; 1-4.
40. Lear-Kaul K, Yoon H, Kleinschmidt-DeMasters B, McGavran L, Singh M. HER-2/neu Status in Breast Cancer Metastases to the Central Nervous System. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 1451-1457.
41. Weil R, Palmieri D, Bronder J, Stark A, Steeg P. Breast Cancer Metastasis to the Central Nervous System. *Am J Pathol.* 2005; 167 (4): 913-920.
42. Niikura N, Saji S, Tokuda Y, Iwata H. Brain Metastases in Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44 (12):1133–1140.
43. Chindaprasirt J, Sookprasert A, Sawanyawisuth K, Limpawattana P, Tiamkao S. Brain Metastases from Cholangiocarcinoma: a First Case Series in Thailand. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2012; 13:1995-1997.

44. Gulsen S, Terzi A. Multiple brain metastases in a patient with uterine papillary serous adenocarcinoma: Treatment options for this rarely seen metastatic brain tumor. *Surg Neurol Int.* 2013; 4:111-114.
45. Setoodeh R, Hakam A, Shan Y. Cerebral metastasis of cervical cancer, report of two cases and review of the literatur. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(7):710-714.
46. Gassman A, Fernando E, Holmes C, Kapur U, Eberhardt J. Development of Cerebral Metastasis after Medical and Surgical Treatment of Anal Squamous Cell Carcinoma. *Case Rep Oncol Med.* 2012; 1-4.
47. Cho SH, Kin SH, Lee JH, Woo WI, Chough CK, Park HK et al. Brain Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma with Horner's Syndrome. *Brain Tumor Res Treat* 2014; 2(2):132-137.
48. Shin T, Jung Y, Kim O, Kim M. Alveolar Soft Part Sarcoma Metastasized to Both the Skull and the Brain. *J Korean Neurosurg Soc* 2012; 52: 55-57.
49. Scharl M, Bode B, Rushing E, Knuth A, Rordorf T. Uncommon case of brain metastasis in a patient with a history of heavy smoking. *Curr Oncol.* 2014; 21:728-731.

GRÁFICO 1

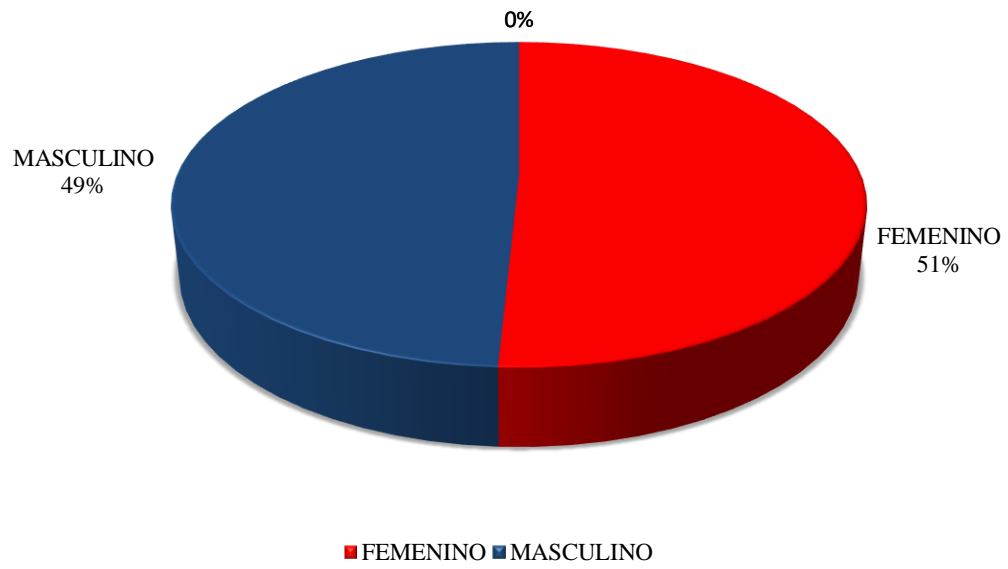


GRÁFICO 3

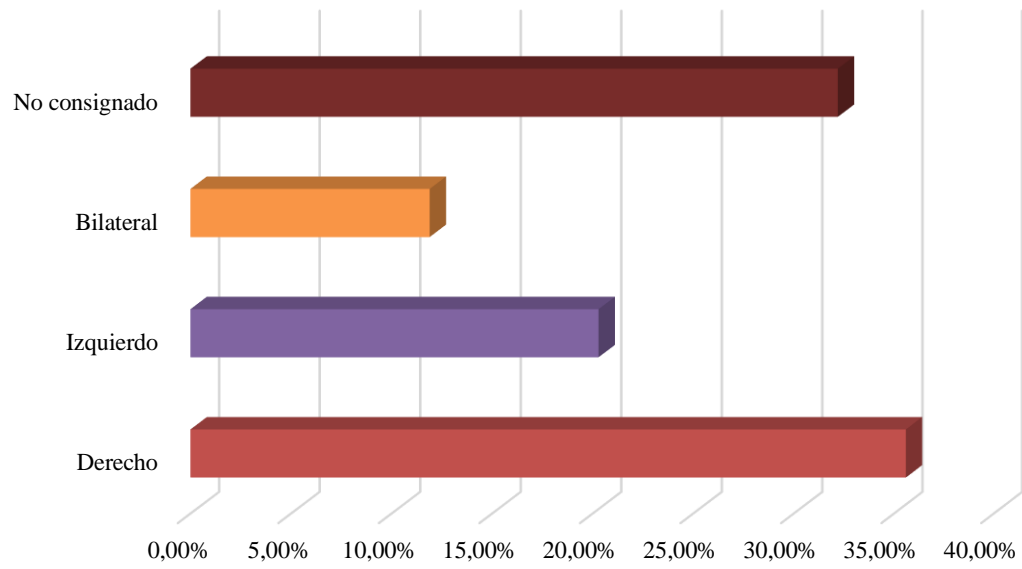


GRÁFICO 4



- Parietal
- Frontal
- Múltiples
- Cerebelo
- Occipital
- Temporal
- Fosa posterior
- Base del cráneo
- Cuarto ventrículo
- Ganglios basales
- Interhemisferio
- Región sellar
- Silla turca
- Tálamo
- Ventrículo lateral
- No especificado
- Frontoparietal
- Parietoccipital
- Parietotemporal
- Frontotemporal

Tabla 1
Característica de la muestra según datos clínicos

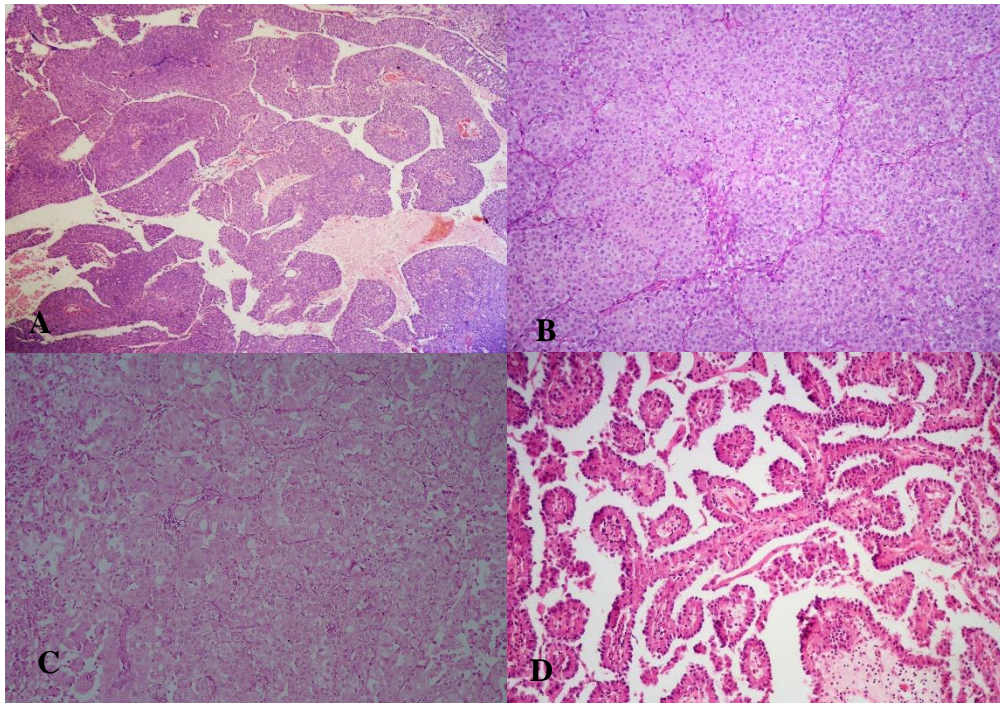
Variables	Estadístico	
n	177	
Edad (*)	53 ± 13	
Sexo		
Masculino	87	49,2%
Femenino	90	50,8%
Signos y síntomas		
Cefalea	49	27,7%
Hemiparesia	30	16,9%
Convulsiones	9	5,1%
Hipertensión endocraneana	5	2,8%
Síndrome cerebeloso	5	2,8%
Aumento de volumen	4	2,3%
Hematoma	2	1,1%
Trastornos de conciencia	2	1,1%
Trastornos de conducta	2	1,1%
Trastornos visuales	2	1,1%
Disartria	1	0,6%
Trastornos de la marcha	1	0,6%
No especificado	65	36,7%
Lateralidad		
Derecho	63	35,6%
Izquierdo	36	20,3%
Bilateral	21	11,9%
No especificado	57	32,2%

(*) edad en años ± desviación estándar

Tabla 2
Características de la muestra según localización

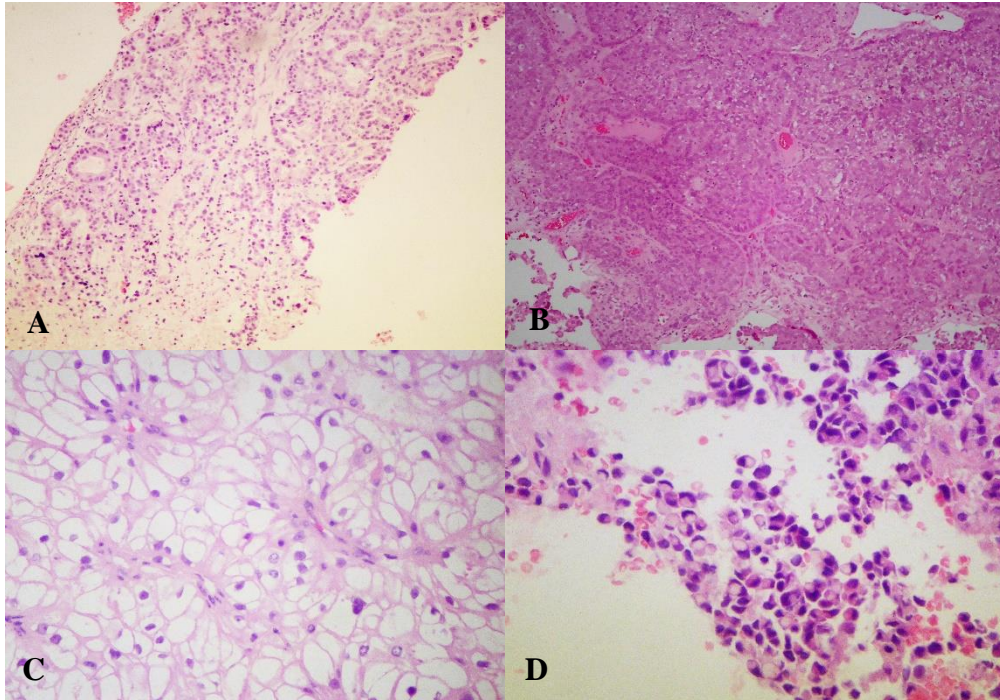
Localizaciones	n	%
Parietal	42	23,7%
Frontal	21	11,9%
Múltiples	21	11,9%
Cerebelo	12	6,8%
Occipital	10	5,6%
Temporal	10	5,6%
Fosa posterior	8	4,5%
Base del cráneo	1	0,6%
Cuarto ventrículo	1	0,6%
Ganglios basales	1	0,6%
Interhemisferio	1	0,6%
Región sellar	1	0,6%
Silla turca	1	0,6%
Tálamo	1	0,6%
Ventrículo lateral	1	0,6%
No especificado	17	9,6%
Frontoparietal	11	6,2%
Parietoccipital	9	5,1%
Parietotemporal	5	2,8%
Frontotemporal	3	1,7%

Figura 1



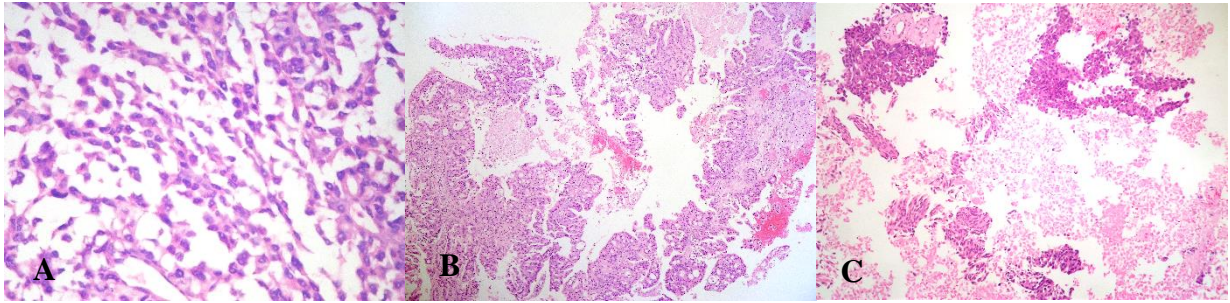
A. Patrón trabecular 98-09 H&E 40x. B. Patrón sólido 4481-06 H&E 100x.
C. Patrón acinar 8135-02 H&E 100x. D. Patrón papilar 5164-95 H&E 100x.

Figura 2



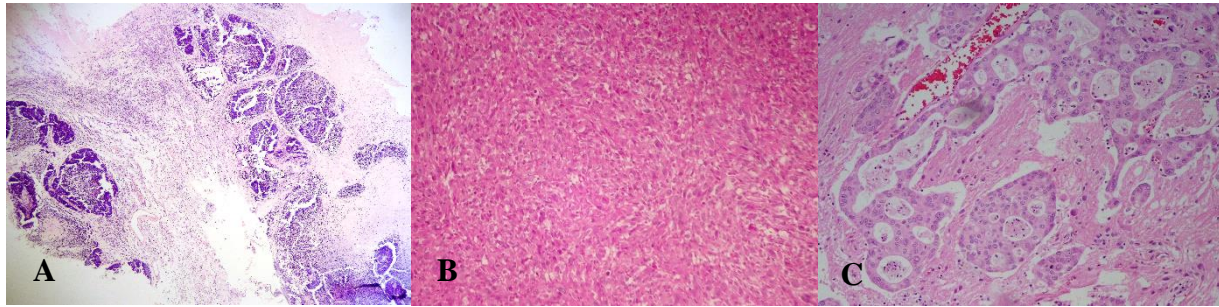
A. Patrón glandular 313-10 H&E 100x. B. Patrón nodular 11827-05 H&E 40x C. Patrón de células claras 5471-10 H&E 400x. D. Patrón células en anillo de sello 74-09 H&E 400x.

Figura 3



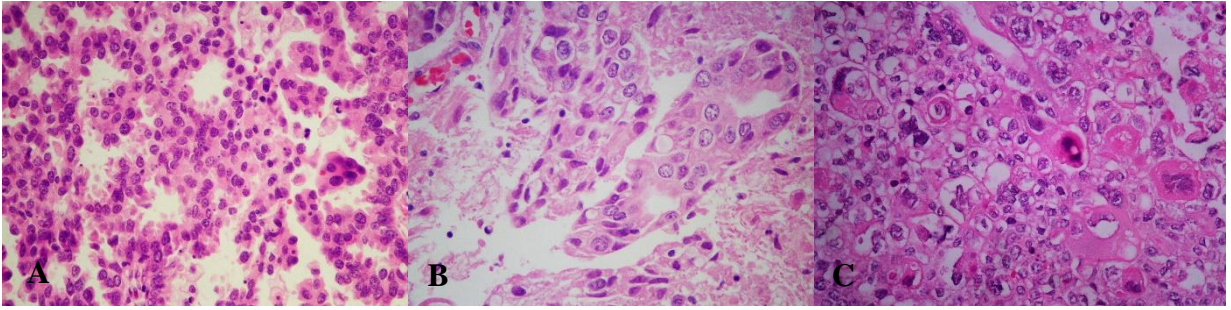
A. Patrón discohesivo 4097-09 H&E 400x. B. Patrón mixto 1109-09 H&E 400x C. Patrón difuso 8657-05 H&E 100x.

Figura 4



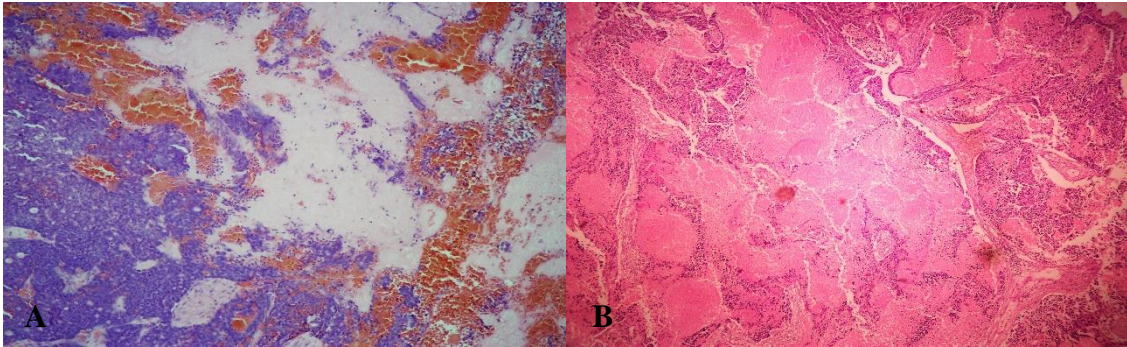
A. Patrón basaloide 7308-09 H&E 100x. B. Patrón sarcomatoide 1189-03 H&E 100x C. Patrón cribriforme 2097-98 H&E 100x.

Figura 5



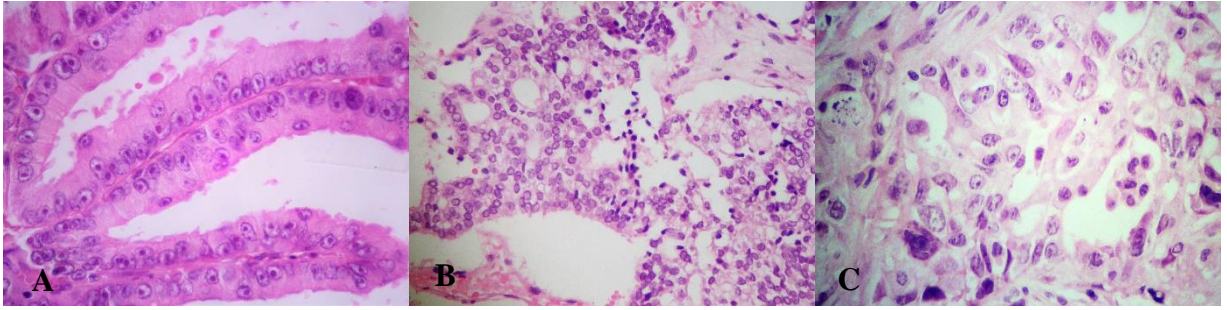
A. Pleomorfismo leve 7562-00 H&E 400x. B. Pleomorfismo moderado 4254-09 H&E 400x C. Pleomorfismo marcado 17031-04 H&E 400x.

Figura 6



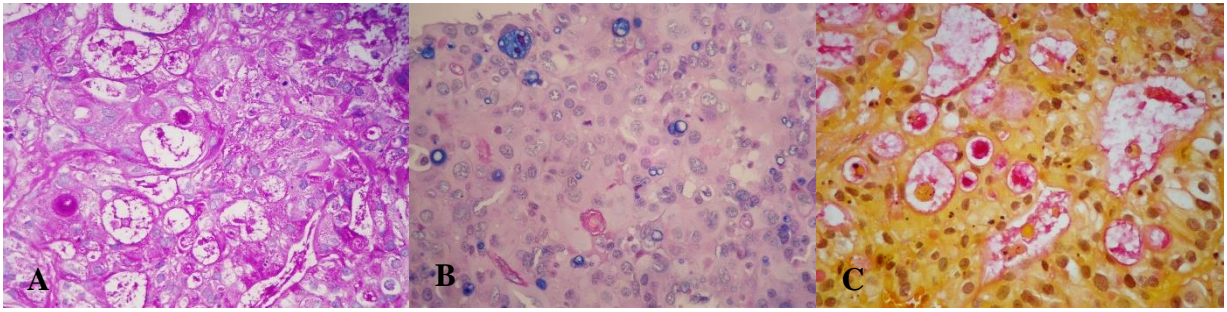
A. Necrosis focal 9766-07 H&E 100x. B. Necrosis extensa 1574-06 H&E 100x

Figura 7



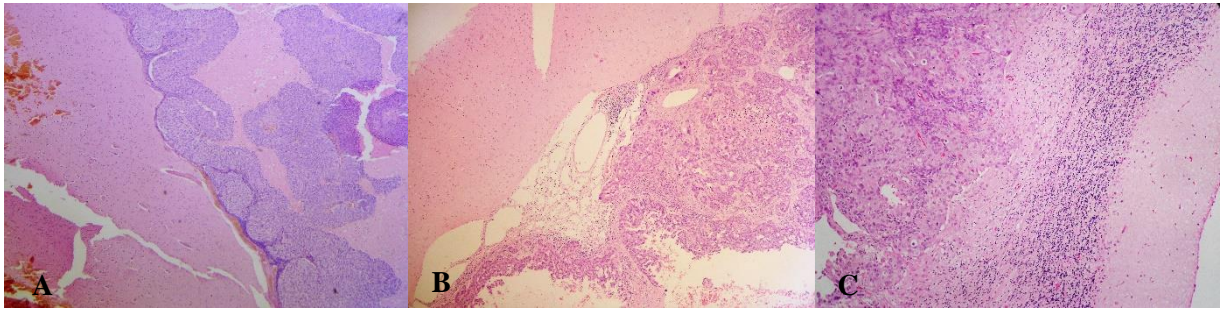
A. Nucléolo prominente 8580-02 H&E 400x. B. Nucléolo inconspicuo 3122-10 H&E 400x C. Nucléolo conspicuo 3840-98 H&E 400x.

Figura 8



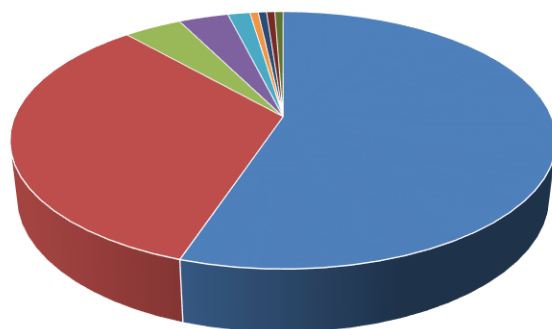
A. PAS 17053-04 400x. B. Azul Alciano 3864-06 400x C. Mucicarmín 1109-09 400x.

Figura 9



A. Infiltración metastásica de corteza cerebral 98-09 H&E 40x. B. Infiltración metastásica en aracnoides 5319-05 H&E 40x. C. Infiltración metastásica de corteza cerebelosa 3864-06 H&E 100x.

GRÁFICO 5

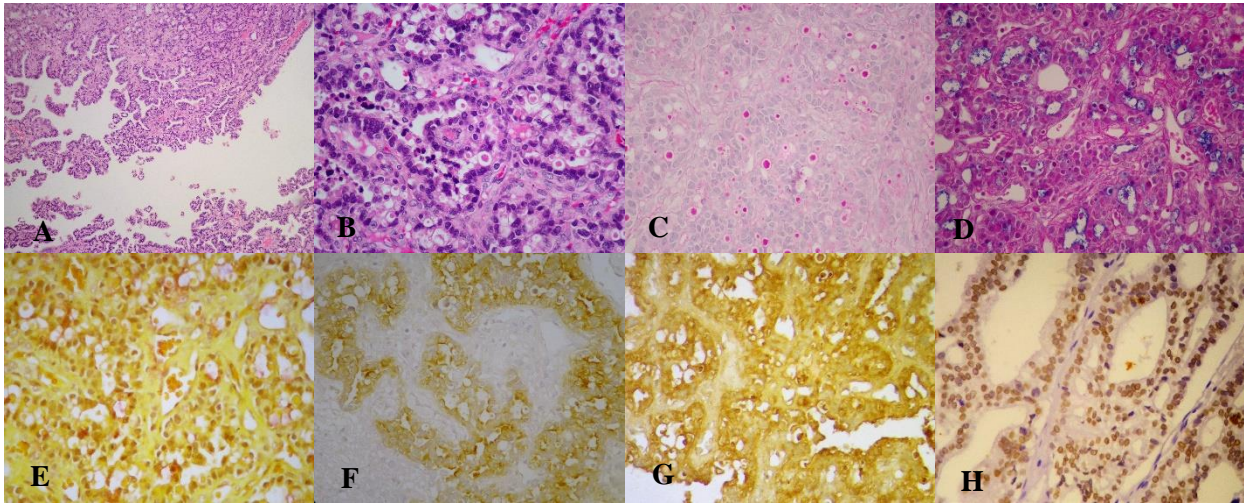


- Adenocarcinoma metastásico
- Carcinoma metastásico
- Carcinoma neuroendocrino metastásico
- Melanoma metastásico
- Tumor metastásico histogénesis indeterminada
- Feocromocitoma metastásico
- Neuroblastoma metastásico
- Osteosarcoma metastásico
- Tumor germinal metastásico

Tabla 3
Característica de la muestra según indicadores histopatológicos

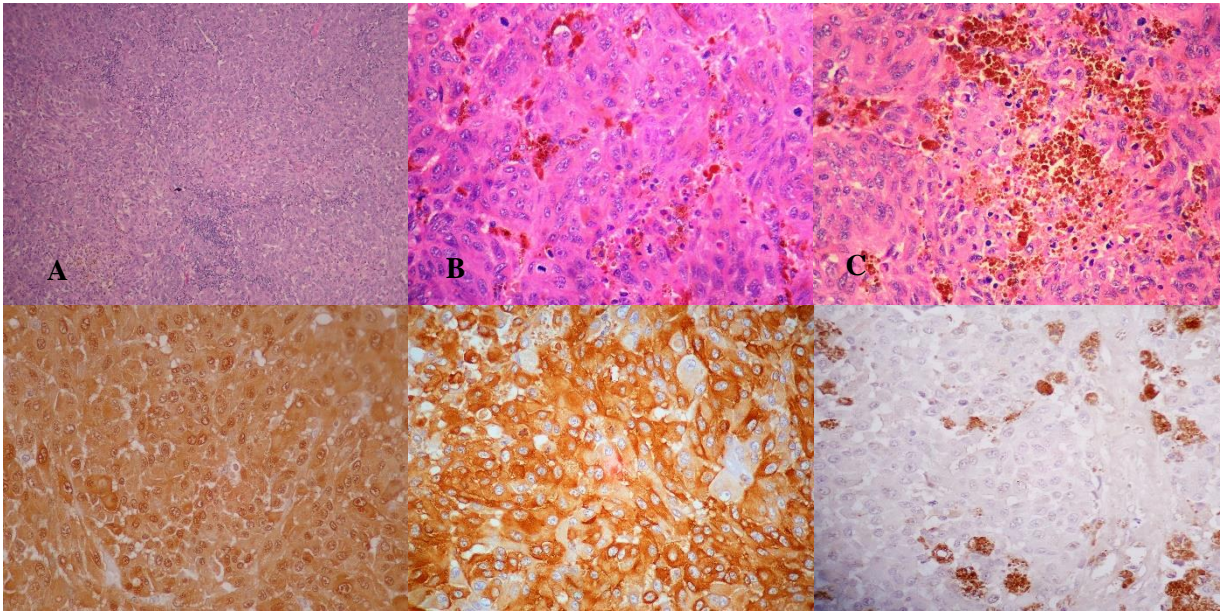
Variables	n	%
Patrón morfológico		
Trabecular	43	24,3%
Sólido	39	22,0%
Acinar	21	11,9%
Papilar	15	8,5%
Glandular	11	6,2%
Nodular	11	6,2%
Células claras	9	5,1%
Discohesivo	8	4,5%
Mixto	8	4,5%
Difuso	4	2,3%
Células en anillo de sello	3	1,7%
Basaloide	2	1,1%
Sarcomatoide	2	1,1%
Cribiforme	1	0,6%
Pleomorfismo		
Leve	51	28,8%
Moderado	82	46,3%
Marcado	44	24,9%
Necrosis		
Extensa	85	48,0%
Focal	92	52,0%
Nucléolo		
Conspicuo	41	23,2%
Inconspicuo	62	35,0%
Prominente	74	41,8%
Producción de mucina		
Positivo	50	28,2%
Negativo	47	26,6%
No reportado	67	37,9%
No evaluables	13	7,3%

Figura 10



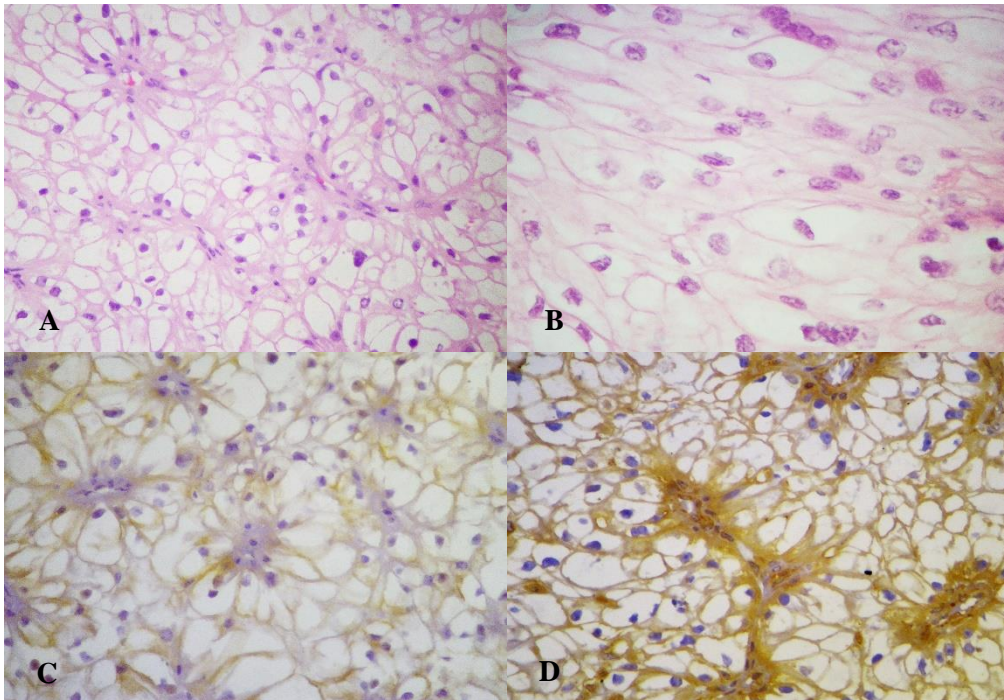
Adenocarcinoma metastásico probable primario de pulmón. 17053-04. A. Patrón papilar H&E 100x. B. Pleomorfismo moderado y glóbulos hialinos H&E 400x. C. PAS glóbulos hialinos 400x. D. PAS AB 400x. E. Mucicarmín 400X. F. CK7 400x. G. CEA 400X. H. TTF-1 400x.

Figura 11



Melanoma metastásico. 15176-04. A. Patrón mixto H&E 100x. B. Nucléolo prominente H&E 400x. C. Pigmento melánico H&E 400x. D. Proteína S100 400x. E. HMB45 400x. F. CKAE1/AE3 400x.

Figura 12

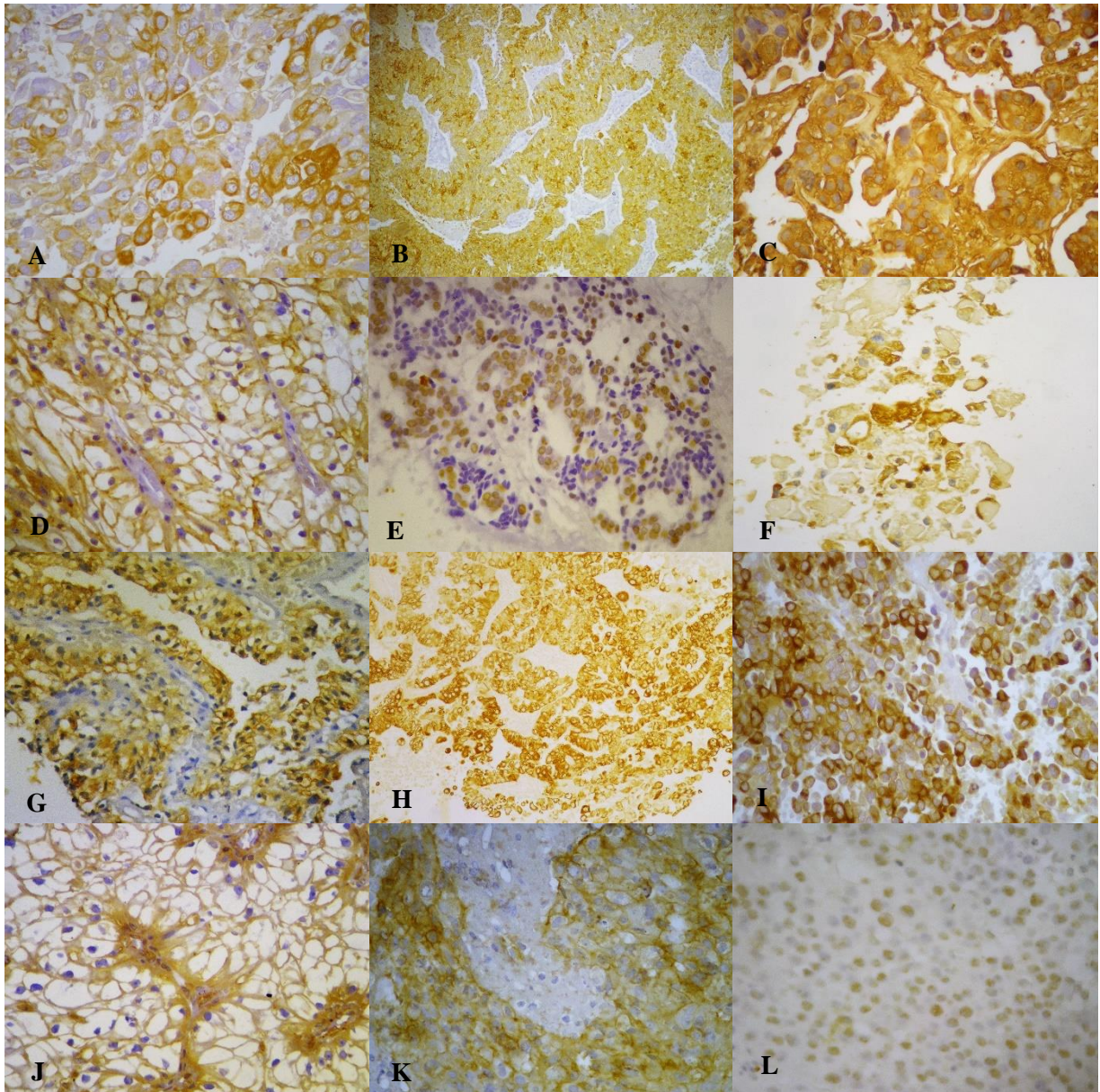


Carcinoma metastásico probable primario de riñón. 5471-10. A. Patrón en células claras H&E 400x. B. Pleomorfismo leve y nucléolo inconspicuo H&E 400x. C. Proteína del carcinoma renal 400x. D. Vimentina 400x

Tabla 4**Características de la muestra según marcadores inmunohistoquímicos**

Variables	n	%	positivos	%
CK7	104	58,7%	78	44,1%
CK20	100	56,4%	10	5,6%
TTF1	52	29,3%	19	10,7%
CKAE1/AE3	43	24,2%	35	19,8%
CEA	43	24,2%	31	17,5%
EMA	30	16,9%	22	12,4%
Vimentina	29	16,3%	10	5,6%
CK34BE12	28	15,8%	14	7,9%
S100	18	10,1%	11	6,2%
APE	16	9,0%	1	0,6%
CK8	14	7,9%	11	6,2%
PAGF	13	7,3%	1	0,6%
Cromogranina	12	6,7%	5	2,8%
RE	12	6,7%	5	2,8%
RP	12	6,7%	4	2,3%
HMB45	10	5,6%	5	2,8%
ENE	10	5,6%	7	4,0%
Sinaptofisina	9	5,0%	2	1,1%
CA renal	8	4,5%	3	1,7%
Tiroglobulina	6	3,3%	1	0,6%
ALC	6	3,3%	0	0,0%
HER-2	5	2,8%	2	1,1%
Neurofilamento	3	1,6%	0	0,0%
HEP-PAR	3	1,6%	1	0,6%
PGP 9.5	2	1,1%	1	0,6%
CD34	2	1,1%	0	0,0%
Ca-125	2	1,1%	1	0,6%
CK5/6	1	0,5%	0	0,0%
Ulex Europeus	1	0,5%	1	0,6%
CD99	1	0,5%	0	0,0%
Melan-A	1	0,5%	1	0,6%
Alfa-1 antitripsina	1	0,5%	1	0,6%
PLAP	1	0,5%	0	0,0%
TSH	1	0,5%	0	0,0%
PL	1	0,5%	0	0,0%
GH	1	0,5%	0	0,0%
FSH	1	0,5%	0	0,0%
ACTH	1	0,5%	0	0,0%
P53	1	0,5%	1	0,6%

Figura 13



A. CK7 4914-04 400x B. CKEA1/AE3 15404-07 100x. C. CEA 7118-03 400x. D. EMA 4914-04 400x. E. TTF1 3122-10 400x. F. CK34BE12 321-06 400x. G. S100 1705-05 400x. H. CK8 8135-02 400x. I. CK20 313-10 400x. J. Vimentina 5471-10. K. HER-2 400x. L. P53 400x.

GRÁFICO 6

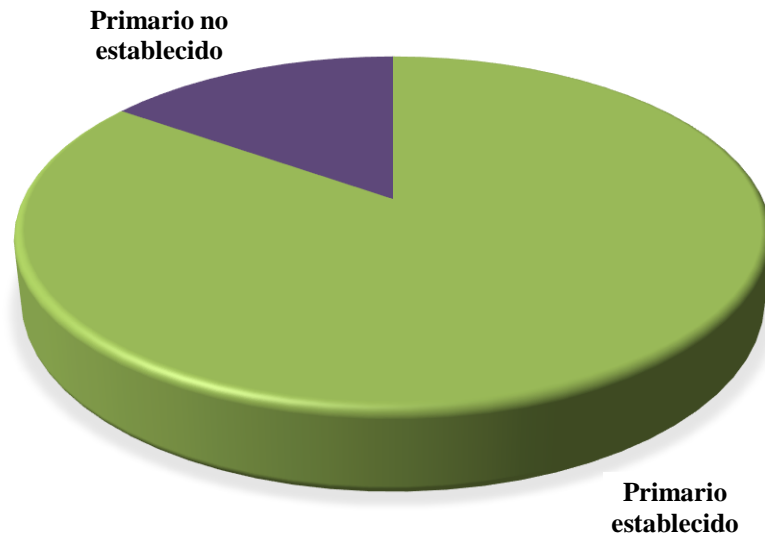


GRÁFICO 7

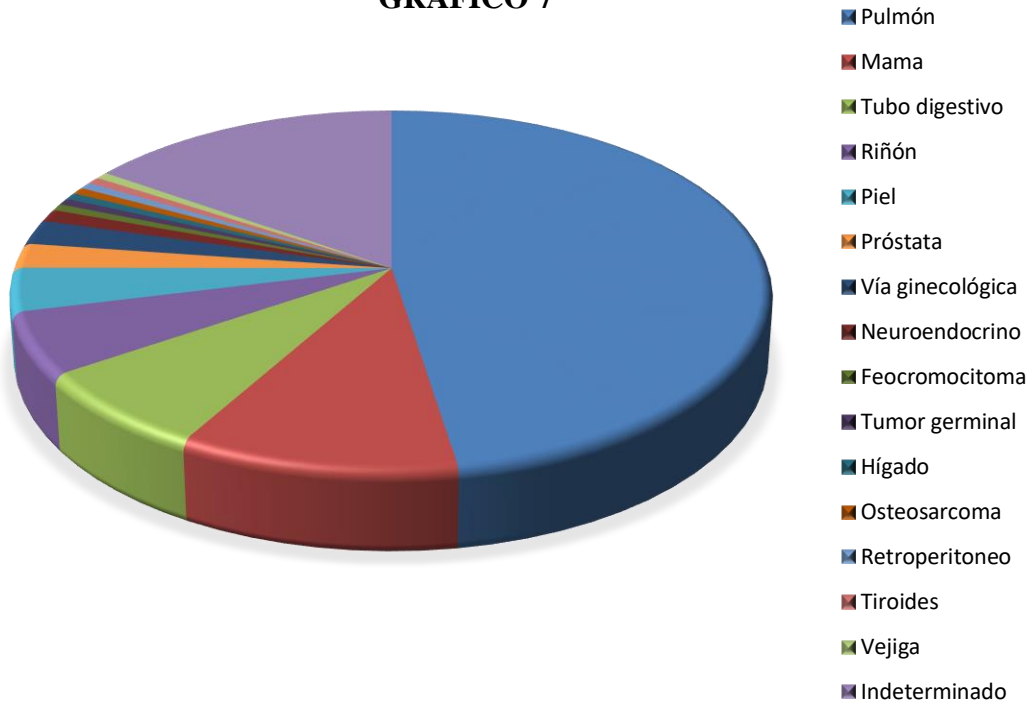


Tabla 5
Característica de la muestra según diagnóstico primario y concordancia en el HUC

Variables	n	%
Diagnóstico primario		
Si	97	95%
No	5	5,0%
Concordancia		
Si	24	24,7%
No	5	5,1%
Historia no localizada	52	53,7%
Sin confirmar	9	9,3%
Primario desconocido	7	7,2%