

## Mortalidad por metástasis encefálica (La Habana, 2006–2008)

Daysi Chi Ramírez<sup>1</sup>, Mariuska Forteza Sáez<sup>2</sup>, Yaima Galán Álvarez<sup>3</sup>, Ivonne Chon Rivas<sup>4</sup>, Rosa María Ortiz Reyes<sup>5</sup>, Joel Caballero García<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I grado en Neurología y de II grado en Oncología. Máster en Neurociencias y Biología del Comportamiento. Investigadora auxiliar. Profesora auxiliar. INOR. La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Especialista de I grado en Medicina General Integral. Especialista de I grado en Oncología General. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba

<sup>3</sup>Máster en Máster en Ciencias de la Salud. Investigadora auxiliar. Profesora auxiliar. INOR. La Habana, Cuba

<sup>4</sup>Especialista I Grado en Medicina General Integral. Especialista II Grado oncología. INOR. La Habana, Cuba.

<sup>5</sup>Especialista II grado Bioestadísticas. Investigadora auxiliar y Profesora asistente. INOR. La Habana, Cuba

<sup>6</sup>Especialista de I grado en Medicina General Integral. Residente de cuarto año de Neurocirugía. Hospital Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las características clínicas de los pacientes fallecidos por metástasis encefálica en La Habana.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo desde el primero de enero de 2006 al 31 de diciembre del 2008 según variables demográficas y otras relacionadas con la neoplasia primaria. Se revisaron los certificados de defunción en mayores de 18 años con metástasis encefálica en cualquiera de las causas de muerte. Esta información se pareó con las bases de datos del Registro Nacional de Cáncer (RNC) para buscar información del momento del diagnóstico. Se analizaron las distribuciones de frecuencias para describir las variables cualitativas y para las cuantitativas la mediana y el rango.

**Resultados:** Se encontraron 359 casos reportados al RNC, de los cuales se obtuvo información en 245 historias clínicas. Se identificaron 945 fallecidos por metástasis encefálica. La mediana de edad fue 65 años. Las localizaciones más frecuentes fueron: pulmón (41 %), mama (12 %) y próstata (11,3 %). La metástasis encefálica única se presentó en el 50,6 % de la muestra. Los tratamientos empleados fueron: radioterapia holocraneal (48,2 %), solo esteroides (38,4 %), cirugía (11 %) y quimioterapia (2,4 %). La supervivencia global fue de 5,6 meses. La confirmación de la causa de muerte por necropsia se realizó en un 29,4 % de los casos.

**Conclusiones:** Las metástasis encefálicas se presentaron de forma similar a lo reportado en otros estudios. Existió la particularidad de presentarse un mayor número de estas en los casos con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello.

**Palabras clave.** Cáncer. Metástasis encefálica. Mortalidad. Neurocirugía. Resonancia magnética. Radioterapia. Radiocirugía. Supervivencia global.

### INTRODUCCIÓN

Según el informe de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se prevé que el cáncer causará 13,2 millones de muertes en el año 2030, un 72 por ciento más que en 2008, y se diagnosticarán 21,4 millones de nuevos casos (1).

En Cuba esto ya constituye un hecho recientemente publicado en el Anuario Estadístico

de Salud del 2012 (2), encontrándose el cáncer como la primera causa de muerte para todos los grupos de edades, con 22 532 personas fallecidas lo que representa el 25,2 % del total de defunciones. Además del incremento en la mortalidad por cáncer se ha observado un incremento en la incidencia según las cifras que emite el Registro Nacional de Cáncer.

Las causas de la alta mortalidad por cáncer son muy complejas y se mantienen en estudio a nivel internacional. Un punto importante constituye la aparición de la metástasis encefálica ya que aparece entre un 20 y 40 % de los pacientes con cáncer (3) y constituye la forma de presentación más frecuente de muchas lesiones malignas (4).

A diferencia de otras localizaciones del cáncer, donde la comunidad médica principalmente

**Correspondencia:** Dr. Joel Caballero García. Servicio de Neurocirugía. Hospital "Dr. Luis Díaz Soto". Calle 23 esq. L ed. 301 apto C-12 Vedado. La Habana, Cuba. Correo electrónico: joelcg@infomed.sld.cu

formada por oncólogos reporta los casos de tumores primarios, en el caso de la metástasis encefálica se hace más complejo ya que solo se reporta cuando se trata de una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Los registros poblacionales de cáncer, cuyo objetivo principal es describir este problema de salud en una población determinada, no poseen este dato, ya que solo recolectan información del diagnóstico de la enfermedad y no del curso de la misma.

En nuestro país no existen registros hospitalarios de cáncer y por lo tanto la incidencia de metástasis encefálica es desconocida. Solo se encontraron tres publicaciones relacionadas con el estudio de este problema de salud; dos de ellas basadas en series de necropsias (5,6) y otra que consistió en un estudio clínico, quirúrgico y anatomopatológico (7).

La supervivencia de estos pacientes varía de 2,3 a 13,5 meses en dependencia de la edad del paciente, el estado funcional, la magnitud de la enfermedad sistémica y el número de metástasis (8,9). La mayoría de los pacientes que no reciben tratamiento tras el diagnóstico fallecen por compromiso neurológico (muerte neurológica). En ausencia de tratamiento se estima una supervivencia media de 1 mes, la que aumenta a 2 meses con tratamiento esteroideo, mientras que con radioterapia holocraneal se alcanzan de 3 a 6 meses (10). Por otra parte, la supervivencia media es de 13 meses en pacientes tratados con radiocirugía y de 18 meses en los tratados con cirugía seguida de radioterapia holocraneal según un metaanálisis realizado en tres instituciones de Alemania y Noruega (11).

A pesar de los adelantos en oncología, el tratamiento de la metástasis encefálica continúa siendo un reto para la medicina actual. La estrategia de tratamiento óptima se establece de forma individual según el estado clínico y después de la discusión por un equipo interdisciplinario.

Desafortunadamente la presencia de la metástasis encefálica aporta un número considerable de fallecidos a nivel mundial. Esta información es necesaria para la planificación estratégica de diagnósticos, tratamiento, investigación e iniciativas de apoyo en los hospitales, centros médicos y universidades del país.

Cuba no queda exenta a este problema de salud y es por ello que se decidió realizar la presente investigación que propone determinar las características clínicas de pacientes fallecidos por metástasis encefálica en diferentes centros, lo cual servirá de referencia para establecer estrategias futuras respecto a la conducta a seguir ante estos enfermos.

## MÉTODOS

### Diseño, contexto y participantes

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. El universo consistió en todos los pacientes fallecidos mayores de 18 años en los que la metástasis encefálica se encontró entre las causas de muerte en los certificados de defunción.

La muestra estuvo conformada por los pacientes con estas características durante el período comprendido desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008 en los centros: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Quirúrgico Comandante Manuel Fajardo, Hospital Clínico Quirúrgico Calixto García y Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Estos cinco centros se seleccionaron por concentrar el mayor número de casos atendidos en la Habana. Se incluyeron los casos con diagnóstico clínico-neuro-imagen de metástasis encefálica y confirmación histopatológica de la neoplasia primaria.

### Variables e intervenciones

A partir de la base de datos de mortalidad por todas las causas ofrecida por la Dirección Nacional de Estadística del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) se conformó una nueva base de datos con todos los fallecidos por metástasis encefálica que incluyó el número del carné de identidad, la edad, el sexo y color de la piel. Para identificar cual fue la neoplasia primaria que provocó las metástasis se realizó un pareamiento de esta base de datos con la base de datos general de incidencia de cáncer correspondiente al período 1998–2008 para lo cual se utilizó el carnet de identidad como elemento de enlace. Se confeccionó una nueva base de datos con los casos pareados.

Se añadieron las siguientes variables: edad (años cumplidos en el momento de la defunción); sexo (según sexo biológico de pertenencia); color de piel; localización de la neoplasia primaria (según órgano afectado); presencia de metástasis extracraneal; fecha de diagnóstico de la neoplasia primaria, fecha de diagnóstico de la metástasis encefálica, el número de metástasis encefálica, metástasis extra-craneal, tratamiento recibido y tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la metástasis y la muerte a partir de la revisión de las historias clínicas.

En los casos en los que se encontró información del diagnóstico se realizó un análisis de la distribución de frecuencias según la neoplasia primaria, año del diagnóstico, edad al diagnóstico, número de metástasis, metástasis extracraneal y modalidades terapéuticas. Se definió como muerte neurológica la defunción debida a progresión de la enfermedad cerebral (síndrome de hipertensión endocraneana y edema cerebral) y como muerte no neurológica el resto de las causas.

### Procesamiento estadístico

Se calculó la media, la mediana, el mínimo y el máximo del tiempo entre la fecha de aparición de la metástasis encefálica y la fecha de la muerte para cada localización. Para determinar si existió asociación entre el tumor primario y las variables estudiadas se utilizó el análisis de tablas de contingencia mediante el test exacto de Fisher con un intervalo de confianza del 95 %. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos. Los datos fueron procesados en Microsoft Excel y en el paquete estadístico SPSS versión 3.0.

## RESULTADOS

Se identificaron 945 pacientes fallecidos en La Habana con diagnóstico de metástasis encefálica y edad mayor de 18 años a partir de la información obtenida del Departamento Nacional de Estadística en el periodo del 1ro de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2008.

Al parear la base de datos de mortalidad con la base de datos del Registro Nacional de Cáncer por el número de carné de identidad solo se encontraron 359 fallecidos (38 %). De esos se revisaron 300 historias clínicas (83,6 %). Fueron excluidas 55 historias clínicas ya que 47 presentaban solo diagnóstico clínico, sin estudios de imágenes que corroboraran el diagnóstico de la metástasis encefálica y en 8 pacientes no existió correspondencia entre el nombre y el número de historia clínica lo que resultó un total de 245 (26 %) del total de fallecidos (**Figura**).

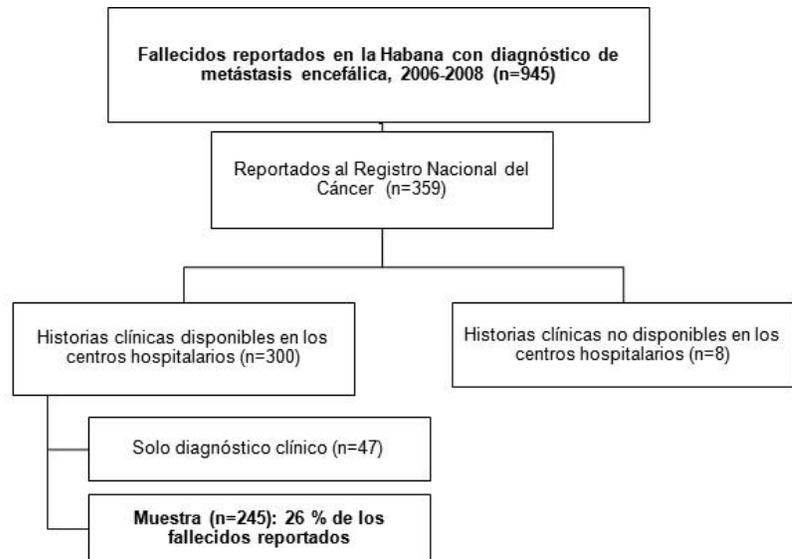
De un total de 245 fallecidos el rango de edad fue de 18 a 89 años. El 50,7 % presentó 65 o más años y el 51,8 % correspondió al sexo masculino (**Tabla 1**). La mediana de edad fue 65 años.

**Tabla 1. Distribución por grupos de edad, sexo y color de la piel de los fallecidos por metástasis encefálica**

Características	Número	%
Edad	Mediana (rango)	65 (18–89)
	18–64 años	465 49,3
	≥65 años	480 50,7
Sexo	Masculino	490 51,8
	Femenino	455 48,2
Color de la piel	Blanco	412 43,5
	Mestizo	336 35,5
	Negro	197 20,8

Las localizaciones más frecuentes del sitio primario de la metástasis encefálica fueron: pulmón (41 %), mama (12 %) y próstata (11,3 %). En 13 pacientes el sitio primario fue desconocido. La metástasis encefálica única se presentó en el 50,6 % de la muestra (**Tablas 2–4**).

Los tratamientos empleados fueron: radioterapia holocraneal (48,2 %), solo esteroides (38,4 %), cirugía (11 %) y quimioterapia (2,4 %). La supervivencia global fue de 5,6 meses (**Tabla 5**). El 74,6% falleció en el área de salud y el resto en los diferentes centros participantes. En el 65,3 % de los pacientes no se reportaron metástasis extracraneales. La confirmación de la causa de



**Figura. Datos del proceso de selección de la muestra.**

**Tabla 2. Distribución de los fallecidos por metástasis encefálica según localización de la neoplasia primaria**

Localización	Número	%
Pulmón	389	41
Mama	113	12
Próstata	107	11,3
Digestivo	151	16
• Colon–recto	75	7,9
• Estomago	46	4,8
• Esófago	30	3,2
Ginecológico	58	6,1
• Endometrio	34	3,5
• Cérvix	24	2,5
Genito–urinario	35	3,7
• Riñón	20	2,1
• Vejiga	12	1,3
• Testículo	3	0,3
Cabeza y cuello	34	3,5
• Laringe	24	2,5
• Base de la lengua	10	1,1
Linfoma	19	2,0
Melanoma	16	1,6
Sitio primario desconocido	13	1,4
Sarcomas	10	1,1
<b>Total</b>	<b>945</b>	<b>100</b>

muerte por necropsia se realizó en un 29,4 % de los casos. La media del tiempo del diagnóstico de la metástasis encefálica a la muerte fue de 5,6 meses (**Tabla 6**).

## DISCUSIÓN

Del total de pacientes fallecidos en los centros hospitalarios declarados durante el periodo 2006–

**Tabla 3. Defunciones por neoplasias malignas según localización y presencia de metástasis encefálica**

Localización	Fallecidos por cáncer	Metástasis encefálica	% con metástasis encefálica
Pulmón	3062	389	12,7
Colon	1048	75	7,2
Estomago	468	46	9,8
Esófago	331	30	9,1
Mama	1041	113	10,9
Próstata	1409	107	7,6
Endometrio	149	34	22,8
Cérvix	214	24	1,2
Riñón	203	20	9,9
Vejiga	377	12	3,2
Testículo	10	3	30
Laringe	506	24	4,7
Base de la lengua	51	10	20
Linfoma	397	19	4,8
Melanoma	41	16	39
Sitio primario desconocido	46	13	28,3
Sarcomas	95	10	10,5
<b>Total</b>	<b>9448</b>	<b>945</b>	<b>10,0</b>

**Tabla 4. Distribución de los fallecidos con metástasis encefálica según el número de metástasis**

Número de metástasis	Número	%
Única	124	50,6
Múltiples	56	22,9
3 o más	65	26,5
Total	121	49,4
<b>Total</b>	<b>245</b>	<b>100</b>

2008, a 945 se les diagnosticó metástasis encefálica dentro de las causas de muerte. Esto representó un 10 % de todos los fallecidos mayores de 18 años por cáncer en la Habana (2). En la mayoría de los estudios se reporta una incidencia entre 20 % y el 40 % (3) pero existen reportes en la literatura de cifras menores que coinciden con este resultado (5,6).

En cuanto a la distribución de los pacientes menores y mayores de 65 años se encontró una relación con la edad al diagnóstico similar a otros estudios (12). La edad constituye un indicador importante en varios índices pronósticos que ayudan a estratificar a los pacientes y definir la conducta terapéutica (12).

En esta serie fue muy ligero el predominio del sexo masculino (51,8 %) en el total de muertes por metástasis encefálica. Esto no resultó significativo a pesar de que en Cuba existe un franco predominio del cáncer en el sexo masculino en cuanto a

mortalidad se refiere (2). Este resultado podría deberse a que las lesiones con poca propensión a la metástasis al encéfalo contribuyen con la mortalidad en hombres y a que el cáncer de mamas, más frecuente en mujeres, constituye la segunda causa de metástasis encefálica.

Otros autores han encontrado un predominio del sexo masculino (5). Un estudio descriptivo de 15 517 pacientes con diagnóstico de metástasis encefálica realizado por el Departamento de Medicina de Solna en Suecia durante el periodo de 1987 al 2006 informó resultados demográficos similares a los de la presente investigación, con solo un discreto predominio del sexo masculino (53,9 %) (13).

### Localización de la neoplasia primaria y metástasis encefálica

En sentido general las localizaciones de la neoplasia primaria coinciden con lo reportado (6) ya que se mantiene pulmón en primer lugar y el cáncer de mama en segundo. La metástasis encefálica se observó en el 12,7 % del total de fallecidos por cáncer de pulmón, por debajo de lo encontrado en la literatura donde se reporta que un 30 % de estos pacientes desarrolla esta complicación durante la evolución de la enfermedad y aproximadamente el 10 % la presenta en el momento del diagnóstico (4).

La metástasis encefálica por cáncer de mama representó el 10,9 % del total de fallecidos por esta causa. En la literatura se reporta que del 10 al 30 % de las pacientes con cáncer de mama desarrollan metástasis encefálica durante el curso de la enfermedad (14). Dawood et al (15) en un estudio realizado con 2448 pacientes, diagnosticados con cáncer de mama entre los años 1990 y 2010, identificaron una probabilidad de desarrollar esta complicación en los primeros 5 años del diagnóstico de un 5,4 % respectivamente como primer sitio de metástasis.

En la muestra presentada las metástasis encefálicas por melanoma fueron poco frecuentes. Pero, es importante señalar que en la muestra estudiada en este periodo fallecieron 41 pacientes por esta enfermedad y de ellos el 39 % (16 personas) falleció por metástasis encefálica. Esto indica que la proporción de pacientes con riesgo de padecer metástasis encefálica fue mayor en esta afección, lo que coincide con la literatura revisada donde se reporta una proporción del 10 al 60 % en series clínicas y más del 70 % en estudios de autopsias (16).

**Tabla 5. Modalidad de tratamiento según la localización de la neoplasia primaria**

Localización	Radioterapia holocraneal		Solo esteroides		Cirugía más radioterapia		Quimioterapia		Total
	No	%	No	%	No	%	No	%	
Ginecológica	12	50,0	8	33,3	2	8,2	2	8,3	24
Cabeza y cuello	13	48,1	11	40,7	3	11,1	0	0	27
Genito–urinario	3	33,3	5	55,6	1	11,1	0	0	9
Digestiva	10	37,0	13	48,1	3	11,1	1	3,7	27
Melanoma	1	12,5	6	75,0	1	12,5	0	0	8
Mama	26	55,3	14	29,8	7	14,9	0	0	47
Primario desconocido	1	25,0	3	75,0	0	0	0	0	4
Linfoma	2	28,6	2	28,6	1	14,3	2	28,6	7
Osteosarcoma	2	66,7	1	33,3	0	0	0	0	3
Pulmón	34	50,0	26	38,2	7	10,3	1	1,5	68
Próstata	14	66,7	5	23,8	2	9,5	0	0	21
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>48,7</b>	<b>94</b>	<b>38,4</b>	<b>27</b>	<b>11,0</b>	<b>6</b>	<b>2,4</b>	<b>245</b>

**Tabla 6. Relación entre localización primaria, momento del diagnóstico de la metástasis y el tiempo de supervivencia**

Localización	N	Mediana (meses)	Desviación típica	IC (95%)		Mínimo	Máximo
Próstata	21	6,67	13,5	4,81	17,1	0,92	59,7
Cabeza y cuello	27	6,42	5,98	5,38	10,1	0,92	26
Mama	47	6,17	11,5	6,88	13,7	0,25	50,8
Ginecológico	24	5,42	3,39	4,36	7,23	0,08	13,4
Genito–urinario	9	5,17	6,12	1,75	11,2	0,50	20,4
Linfoma	7	5,17	2,07	3,96	7,78	3,17	8,75
Pulmón	68	5,04	6,44	4,96	8,08	0,25	40,1
Digestivo	27	4,33	7,60	3,41	9,42	0,67	40,7
Melanoma	8	3,96	2,44	2,56	6,65	1,42	7,8
Primario desconocido	4	3,33	1,13	1,79	5,38	2,50	5,17
Osteosarcoma	3	3,00	2,49	2,05	10,3	2,42	7
<b>Total</b>	<b>245</b>	<b>5,58</b>	<b>8,24</b>	<b>6,47</b>	<b>8,55</b>	<b>0,08</b>	<b>59,7</b>

IC: Intervalo de confianza, F= 1,453, p= 0,158 (mediana calculada en meses).

El cáncer de cérvix y endometrio mostró una proporción muy elevada con respecto a la literatura. En particular, la metástasis encefálica por cáncer de endometrio apareció en el 3,5 %, cifra muy superior a la incidencia reportada del 0,6 % (17). En el cáncer de cérvix la metástasis encefálica apareció en el 11 %. Esta complicación es sumamente inusual (0,7 %) (18). No obstante, en los últimos años se ha mostrado un aumento en la incidencia (2) que pudiera relacionarse con la mejor respuesta al tratamiento de las lesiones primarias y por tanto, un aumento en la supervivencia. Las neoplasias de cabeza y cuello, específicamente de laringe y base de la lengua representaron en total el 3,6 %. Dicho dato nos resulta muy significativo y no se corresponde con lo planteado en la literatura publicada.

La distribución por número de metástasis encefálicas se mostró muy similar en cuanto a las metástasis múltiples con respecto a las únicas (49,4 % *versus* 50,6 %). Estos resultados tienen

correspondencia con lo reportado en la literatura revisada (6).

La presencia de metástasis extra–craneal constituye un dato de vital importancia al planificar la conducta terapéutica. La mayoría de los pacientes no presentaron metástasis en otros niveles u órganos. Esto nos indica que con el control de las metástasis encefálicas (por ej.: aplicando la radiocirugía) un gran número de pacientes pudiera aumentar la supervivencia porque con dicha terapéutica la mayor parte de los pacientes fallecen por progresión de la enfermedad extracraneal (19).

### Terapia oncológica y pronóstico en la metástasis encefálica

El avance en la terapia oncológica ha hecho del tratamiento de las metástasis encefálicas un factor primordial para aumentar el tiempo de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. A pesar de que existen numerosas

publicaciones sobre el tema, no existe todavía un consenso sobre la mejor estrategia terapéutica, probablemente por la heterogeneidad de la población en términos de estado funcional, tipo de neoplasia, control sistémico de la enfermedad, número y localización de las lesiones.

La modalidad terapéutica más empleada fue la radioterapia holocraneal. Esto podría deberse a que continúa siendo el estándar en Cuba pues la radiocirugía aún no ha podido implementarse en la práctica cotidiana de forma estable. También al hecho de indicarse como modalidad primaria y como complementaria luego de la cirugía.

Para indicar la cirugía no se tuvo como requisito la confirmación histopatológica de la lesión encefálica, basándose los médicos de asistencia en la confirmación histológica de la neoplasia primaria y en la evidencia clínico–imágenes de lesiones encefálicas altamente sugestivas. Aunque esta conducta se encuentra justificada por muchos autores (19–21), es necesario señalar que puede conducir a un posible sesgo, pues es conocido que entre del 5 al 11 % de estos pacientes pueden presentar lesiones no metastásicas (22).

Es importante señalar que en pacientes con neoplasia primaria controlada, sin presencia de otras metástasis y con metástasis única, la modalidad de tratamiento que se prefiere es la cirugía o la radiocirugía porque se logra mejor control local y supervivencia (19). Por otra parte, la resección quirúrgica seguida por radioterapia holocraneal ha mostrado mejorar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes comparada con la radioterapia holocraneal sola (20).

Los beneficios de aquellos que apoyan la radioterapia holocraneal postoperatoria incluyen la reducción de la recurrencia en el sitio de la resección como en otras áreas del cerebro. Sin embargo, su utilización es controvertida por los potenciales efectos tardíos como la leucoencefalopatía y la demencia, lo que es más temido mientras mayor es la supervivencia como ocurre en los pacientes con una sola metástasis quienes pueden sobrevivir más de 2 años (21).

El uso concurrente de los esteroides con la radioterapia holocraneal logra un alivio más rápido los síntomas pero no tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global (21). Llama la atención que un alto número de pacientes solo recibieron tratamiento esteroideo, lo cual puede deberse a las preferencias del paciente y sus cuidadores o al mal estado general que impidió el uso de radioterapia holocraneal.

Del total de pacientes que presentaron metástasis única, fueron operados solo 27 lo cual sugiere que esta opción no se está aplicando en la mayoría de los pacientes con criterio para ello. Los resultados del presente estudio muestran que es necesario considerar el tratamiento a estas lesiones únicas dado que el porcentaje reportado es inferior en comparación con series revisadas en la literatura (23,24). Por otra parte, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas en neurocirugía como las técnicas de mínimo acceso, la neuro–navegación y en el futuro la nanotecnología entre otras debe permitir acceder a mayor número de lesiones con menor daño neurológico.

En general, la quimioterapia sistémica posee un papel limitado en el tratamiento de las metástasis encefálicas (25) debido probablemente a la dificultad de penetración de la mayoría de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica y a la habitual quimio–resistencia de la enfermedad neoplásica diseminada que ha recibido múltiples tratamientos previos (26). Suele reservarse como última opción terapéutica cuando han fallado o no pueden aplicarse otras modalidades de tratamiento (cirugía, radiocirugía, radioterapia holocraneal).

También puede emplearse como tratamiento inicial en pacientes con neoplasias quimiosensibles (tumores de células germinales, linfomas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama), especialmente si el paciente no ha recibido nunca quimioterapia o si no se ha usado todavía una opción eficaz (25). La adición de quimioterapia sistémica a la radioterapia holocraneal como tratamiento de primera línea no ha demostrado mejorar la supervivencia frente a radioterapia holocraneal sola, aunque sí una prolongación del tiempo a la recurrencia en algunos estudios al asociarse con la temozolomida, particularmente en los pacientes con metástasis de melanoma (27).

La media del tiempo del diagnóstico de la metástasis encefálica a la muerte fue mayor en las neoplasias de próstata, cabeza y cuello y de mama. Por el contrario, fue menor en melanoma y en las neoplasias del sistema digestivo. Orazio et al (28) en un estudio de 18 años en pacientes con cáncer de próstata (n=490) encontró que todos los pacientes después de volverse resistente a la castración desarrollaron metástasis encefálica con una supervivencia media de 8 semanas.

En la serie de 17 pacientes de Nieder et al (29), la mediana de supervivencia máxima fue de 6 meses en todas las décadas a pesar de la creciente utilización de un tratamiento más agresivo. Si no se aplica ningún tratamiento, el pronóstico de estos pacientes es muy desfavorable pues la literatura describe una mediana de supervivencia de unas 4 a

6 semanas. Sin embargo, puede afirmarse que el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en las últimas décadas gracias a los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas. De este modo, no es excepcional conseguir estabilización o mejoría clínica con el tratamiento, y que el paciente fallezca por otras causas (19,20).

### Novedad, limitaciones y proyecciones del estudio

La presente investigación constituye el primer reporte sobre mortalidad por metástasis encefálica en Cuba, siendo la base para futuras reflexiones y establecimiento de estrategias de salud que permitan mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad de estos pacientes.

Sus resultados deben interpretarse considerando las limitaciones del estudio, como los posibles sesgos en el llenado de los certificados de defunción y del reporte de cáncer, así como la falta del número de carné de identidad o errores en la introducción de datos en ambas fuentes de información. Otra limitación del estudio está relacionada con la falta de información de estudios imágenes en los expedientes clínicos, situación que limita el análisis del manejo de estos pacientes. En algunos pacientes el diagnóstico y tratamiento de la metástasis no se realizó en el mismo centro donde se trató la neoplasia primaria por lo que no se encontraron los datos necesarios en dichas historias clínicas.

Concluimos que la mortalidad metástasis encefálica en la Habana durante el período 2006–2008 fue similar a lo que reporta la literatura, al igual que sus características socio-demográficas. Las neoplasias primarias más frecuentes fueron las de pulmón, mama y sistema digestivo. Fueron ligeramente más frecuentes las metástasis cerebrales únicas respecto a las múltiples y predominaron los pacientes con ausencia de metástasis extracraneales. El tratamiento más utilizado fue la radioterapia holocraneal mientras que la cirugía fue realizada en menor medida de lo esperado. El tiempo promedio entre el diagnóstico de las metástasis y la defunción fue menor en esta serie que lo reportado en otros estudios.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Faith GD, Vigneau FD, Ping L, Sawaya RE. Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2006;22:2865–72.
- Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: 2013.
- Grossman R, Mukherjee D, Chang DC, Purtell M, Lim M, Brem H, Quiñones-Hinojosa A. Predictors of inpatient death and complications among postoperative elderly patients with metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):521–8. doi: 10.1245/s10434-010-1299-2.
- Carsten N, Oddvar S, Minesh PM, Anca LG, MD; Hans G. Presentation, Patterns of Care, and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer.* 2011; 117:2505–12.
- Caballero García J, Felipe Morán A, Toledo Valdés C, Pérez La O P, Morales Pérez I. Consideraciones anatomopatológicas y demográficas de la metástasis intracraneal. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2012 [citado 3 enero 2013];2(1):23–7. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/36>
- Caballero García J, de Mendoza Amat JH, Cruz García O, Montero González T, Felipe Morán A. Características de la metástasis intracraneal en 14 321 autopsias realizadas en el Hospital "Dr. Luis Díaz Soto", La Habana (1962–2011). *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2013 [citado 7 julio 2013];3(2):132–8. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/157>
- Lacerda Gallardo A, Estenoz Esquivel JC, Borroto Pacheco B. Metástasis cerebral. Estudio clínico-quirúrgico y anatomopatológico. *Rev Cubana Cir.* 2000;39(2):103–7.
- Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65–72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639.
- Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):134–41. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
- Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol.* 2009;92(3):275–82. doi: 10.1007/s11060-009-9839-y.
- Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, Patterns of Care and Survival in Patients With Brain Metastases What Has Changed in the Last 20 Years? *Cancer.* 2011;117:2505–12.
- Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O, Hirai T, Ono J, Saeki N, Miyakawa A. Testing different brain metastasis grading systems in stereotactic radiosurgery: Radiation Therapy Oncology Group's RPA, SIR, BSBM, GPA, and modified RPA. *J Neurosurg.* 2012;117:31–7.
- Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1919–24. doi: 10.1038/sj.bjc.6605373.
- Goyal S, Puri T, Julka PK, Rath GK. Brief Report of a Special Case Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150:613–5.
- Dawood S, Lei X, Litton JK, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Incidence of Brain Metastases as a First Site of Recurrence among Women with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Cancer.* 2012;118:4652–9.
- Lonser RR, Song DK, Klapper J, Hagan M, Auh S, Kerr B, Citrin DE, Heiss JD, Camphausen K, Rosenberg SA. Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy. *Neurosurg.* 2011;30(115):30–6.

17. Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Sugimoto AK, Carey MS. Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecologic Oncology*. 2004;93(2):524–8.
18. Peters P, Bandi H, Efendy J, Perez-Smith A, Olson S. Rapid growth of cervical cancer metastasis in the brain. *J Clin Neurosci*. 2010;17(9):1211–2. doi: 10.1016/j.jocn.2010.01.021.
19. Roos D. What is the randomised evidence for surgery and stereotactic radiosurgery for patients with solitary (or few) brain metastases? *Int J Evid Based Health*. 2011;9:61–6.
20. Soon YY, Tham IWK, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 11. Art. No.: CD009454. DOI: 10.1002/14651858.CD009454.
21. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub2.
22. Gzell CE, Kench JG, Stockler MR, Hruby G. Biopsy-proven brain metastases from prostate cancer: a series of four cases with review of the literature. *Int Urol and Nephrol*. 2013;45(3):735–42.
23. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol*. 2009;92(3):275–82. doi: 10.1007/s11060-009-9839-y.
24. Ghods AJ, Muñoz L, Byrne R. Surgical treatment of cerebellar metastases. *Surg Neurol Int*. 2011;2:159.
25. Platta CS, Khuntia D, Mehta MP, Suh JH. Current treatment strategies for brain metastasis and complications from therapeutic techniques: a review of current literature. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(4):398–407. doi: 10.1097/COC.0b013e318194f744.
26. Stewart JG, Sawrie SM, Bag A, Han X, Fiveash JB. Management of brain metastases. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:334–46.
27. Addeo R, Caraglia M. Combining temozolomide with other antitumor drugs and target-based agents in the treatment of brain metastases: an unending quest or chasing a chimera? *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):881–95.
28. Caffo O, Veccia A, Fellin G, Mussari S, Russo L, Tomio L, Galligioni E. Frequency of brain metastases from prostate cancer: an 18-year single-institution experience. *J Neurooncol*. 2013;111(2):163–7. doi: 10.1007/s11060-012-0994-1.
29. Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology*. 2009;76(5):369–74. doi: 10.1159/000210026.

### Mortality by encephalic metastasis (La Habana, 2006–2008)

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the clinical characteristic of brain metastases.

**Methods:** It was done a retrospective longitudinal descriptive study from January 1 of 2006 at December 31 the 2008 according to demographic variables and other related with the primary cancer. All the death certificates were revising in bigger than 18 years with brain metastases in anyone of the causes of death. This information was paired with the databases of the National Registration of Cancer to look for information of the moment of the diagnosis. They were 359 cases reported, of which information was obtained in 245 clinical histories. The distributions of frequencies were analyzed to describe the qualitative variables, and average with range for quantitative variables.

**Results:** 945 died by brain metastases were identified. The medium age was 65 years. The most frequent localizations were lung (41 %), breast (12 %) and prostate (11.3 %). Single brain metastases occurred in 50.6 % of the sample. The applied treatments were whole brain radiotherapy (48.2 %), single steroids (38.4 %), surgery (11 %) and chemotherapy (2.4 %). The halftime among the diagnosis of them brain metastases and the death was of 5.6 months. Death cause confirmation by autopsy was done in 29.4 % of the cases.

**Conclusions:** The brain metastases presented from a similar way to that reported in other studies with the particularity of being presented a bigger number of these in the cases with diagnosis of head cancer and neck.

**Key words.** Cancer. Brain metastasis. Neurosurgery. Magnetic resonance. Mortality. Overall survival. Radiotherapy. Radiosurgery.

**Recibido:** 16.12.2013. **Aceptado:** 17.2.2014.

**Cómo citar este artículo (Estilo NLM):** Chi Ramírez D, Forteza Sáez M, Galán Álvarez Y, Chon Rivas I, Ortiz Reyes RM, Caballero García J. Mortalidad por metástasis encefálica (La Habana, 2006–2008). *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2014 [citado día, mes y año];4(2):109–16. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/223>

© 2014 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

ISSN 2225–4676

**Editores:** Dr. P. L. Rodríguez García y Dr.C. R. Hodelín Tablada