Rev Mex Neuroci ahora en CONACyT

Volumen 18, Marzo-Abril, Año 2017

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2017; 18(2):30-38

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Contribución Original

Bernardo Cacho-Díaz MD[1], Nydia A Lorenzana-Mendoza[1], Gervith Reyes-Soto MD[1], David Cantú de León MD[2], Ángel Herrera-Gómez MD[3], Martin Granados-García MD[1]

[1]*Unidad de Neurociencias,*
[2]*Departamento de Ginecología,*
[3]*Director Médico. Instituto Nacional de Cancerología, México D.F.*

Manejo multidisciplinario de metástasis a sistema nervioso central en cáncer cervico-uterino

Multidisciplinary management of central nervous system metastases in patients with cervical carcinoma

Resumen

Introducción: Las metástasis al sistema nervioso central del cáncer cervico-uteirno es una complicación poco frecuente con mal pronóstico

Objetivo: describir la experiencia y manejo de las pacientes con CaCu y mSNC en un hospital de referencia y la comparación con lo publicado.

Métodos: Se revisaron expedientes de pacientes con CaCu, de mayo de 2009 a agosto de 2015.

Resultados: Se encontraron 28 pacientes con mSNC de CaCu. Intervalo entre el diagnóstico inicial de CaCu y las mSNC: 45 meses; 57% de las pacientes presentó metástasis pulmonares al momento del diagnóstico de mSNC. La sintomatología más común fue cefalea, seguida de alteración del estado mental, debilidad focalizada y náusea/vómito persistentes. Se realizó una comparación con 124 pacientes descritos en la literatura.

Conclusiones: El presente estudio describe la serie más grande de pacientes con mSNC de CaCu reportada. Esta complicación rara, debe sospecharse en pacientes con CaCu que presentan sintomatología neurológica sin explicación aparente.

Palabras clave

cervico-uterino, metástasis, sistema nervioso central, síntomas

Abstract

Objective: To describe Central Nervous System metastases from cervical cancer experience, of a referral hospital center in Mexico, and the comparison to other published cases.

Methods: We reviewed all patients files with Cervical Cancer treated at our referral center, from May 2009 to August 2015.

Results: We found 28 patients with Cervical Cancer and Central Nervous System metastases. Mean interval between initial Cervical Cancer and CNSm: 46 months; 57% of patients had lung metastases at the time of CNSm were diagnosed. Headache was the most common symptom, followed by altered mental status, focal weakness and persisting nausea/vomiting. We compared our findings with other 124 found in the literature.

Conclusion: The present study describes the largest series of patients with Central Nervous System metastases from Cervical Cancer, this rare complication should be suspected in patients with Cervical Cancer that present neurological symptom.

Keywords

cancer, cervical, metastases, central nervous system, symptoms

Correspondencia:
Dr. Bernardo Cacho Díaz, Unidad de Neurociencias, Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando 22. Col. Sección XVI. México D.F. C.P. 14080. Email: bernardocacho@doctor.com.

Introducción

El Cáncer de cuello del útero/cervicouterino (CaCu) era la neoplasia maligna más frecuente en mujeres de nuestro país con 16,930 nuevos casos por año[1] hasta el 2004; desde entonces, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y el CaCu la segunda *(SINAVE, SSA, GLOBOCAN 2012)*. El CaCu representa la causa más común de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo[2, 3]. En Estados Unidos, el CaCu es responsable de 4,030 muertes al año[4]. La frecuencia de diseminación metastásica a sistema nervioso central *(SNC)* en pacientes con CaCu varía de 0.8 - 5% en el diagnóstico de autopsia[5-8] a 0,26 a 2,3% en series clínicas[6, 9-12]. Las metástasis de CaCu a SNC se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con carcinoma neuroendócrino[13, 14]. Antes de 1992 se habían registrado sólo 41 casos[15], mientras que para el año 2006, se reportaron 80 casos de pacientes con CaCu y mSNC, incluyendo todos los subtipos histológicos[16].

Materiales y métodos

Después de la aprobación por parte de los Comités de Investigación y Ética Institucional, se revisaron los expedientes de todas las pacientes con carcinoma de cuello uterino diagnosticadas o tratadas en una institución de referencia, de Mayo del 2009 a Agosto del 2015. Se estudiaron las siguientes variables: edad al momento del diagnóstico de CaCu y mSNC, estadio clínico inicial *(FIGO)*, tratamiento inicial CaCu, tipo histológico, intervalo entre el diagnóstico de CaCu y mSNC, número de mSNC, síntomas clínicos, tratamiento y supervivencia desde la detección de mSNC. Comparamos nuestros resultados con los reportados en la literatura.

Resultados

Se revisaron 2,630 casos de CaCu, encontrando 28 pacientes con CaCu y mSNC. La edad promedio al momento del diagnóstico de CaCu fue de 47 años *(rango 32-66)*, el intervalo entre el diagnóstico de CaCu y mSNC fue de 45 meses *(rango 3-248)*, la edad promedio al momento del diagnóstico de mSNC fue de 50 años *(rango 33-70)*; el estado funcional *(Karnofsky Performance Score)* al momento de la detección de mSNC fue > 80 en 24, 60 en 2 y 40 en 2. El estadio inicial *(FIGO)* fue IIB en 18, IB en 4 *(2 IB1 y IB2 2)*, IV en 3 y uno para IA, IIIB e indeterminado respectivamente. Por subtipos histológicos, 11 pacientes reportaron carcinoma de células escamosas *(epidermoide)*, 8 adenocarcinoma, 7 de células pequeñas y 2 carcinoma adenoescamoso. El tratamiento inicial para el CaCu consistió en: quimioterapia basada en platino *(QT)*, radioterapia *(RT)* y braquiterapia en 18 pacientes, cirugía *(histerectomía)* en 3, QT/RT seguida de cirugía en 3, RT y braquiterapia en 3 y QT en 1.

Las manifestaciones clínicas que llevaron al diagnóstico de mSNC fueron: cefalea en 15 de las pacientes, deterioro del estado de alerta en 7, debilidad focal en 5, náusea/vómito refractarios en 4, afección de nervios craneales en 3, ataxia en 4 y convulsiones en 3; 14 pacientes presentaron más de un síntoma y dos se registraron asintomáticas; de estas dos, a la primera se le realizó Tomografía Axial Computarizada *(TAC)* de cuerpo completo y cráneo debido al estadio inicial avanzado *(IVB)* y la histología de células pequeñas, y a la segunda se le realizó TAC por coexistencia de cáncer renal y metástasis óseas.

La localización de las mSNC fue encefálica en 24 pacientes y 4 presentaron carcinomatosis meníngea. Ambos hemisferios se vieron afectados en 11 pacientes, en 7 el hemisferio derecho y en 6 el izquierdo, las 4 pacientes restantes presentaron afección meníngea. En 13 pacientes las lesiones fueron supratentoriales, en 9 supra e infratentoriales y en 2 infratentoriales. Se observó metástasis única *(mSNC)* en 10 pacientes, 14 con

múltiples lesiones y 4 con carcinomatosis. A todas las pacientes se les realizó resonancia magnética para confirmar el diagnóstico y punción lumbar para confirmar la presencia de carcinomatosis. El tratamiento de las mSNC incluyó: a) resección quirúrgica seguida de radiación a cráneo total *(RCT)* a 4 pacientes, b) RCT a 23 y c) una recibió radiocirugía seguida de RCT. Ningún paciente con carcinomatosis recibió quimioterapia intratecal.

El diámetro máximo observado de las lesiones fue de 63 milímetros *(rango 5-63mm)* con una media de diámetro máximo de 33mm. Al momento en que el presente artículo fue escrito *(octubre de 2015)*, cuatro pacientes seguían vivas después de un seguimiento de 6, 7, 12 y 52 meses. El promedio de supervivencia global *(SG)* desde el diagnóstico de mSNC para las 24 restantes fue de 8.2 meses *(rango 1-34)* *Figura 1*. Los resultados encontrados en nuestra institución y aquellos reportados en la literatura[5, 6, 9, 11-14, 16, 19-38], se enlistan en la *tabla 1*.

La *tabla 2* compara las características de las pacientes atendidas por el servicio de neuro-oncología con las que no fueron vistas por este servicio.

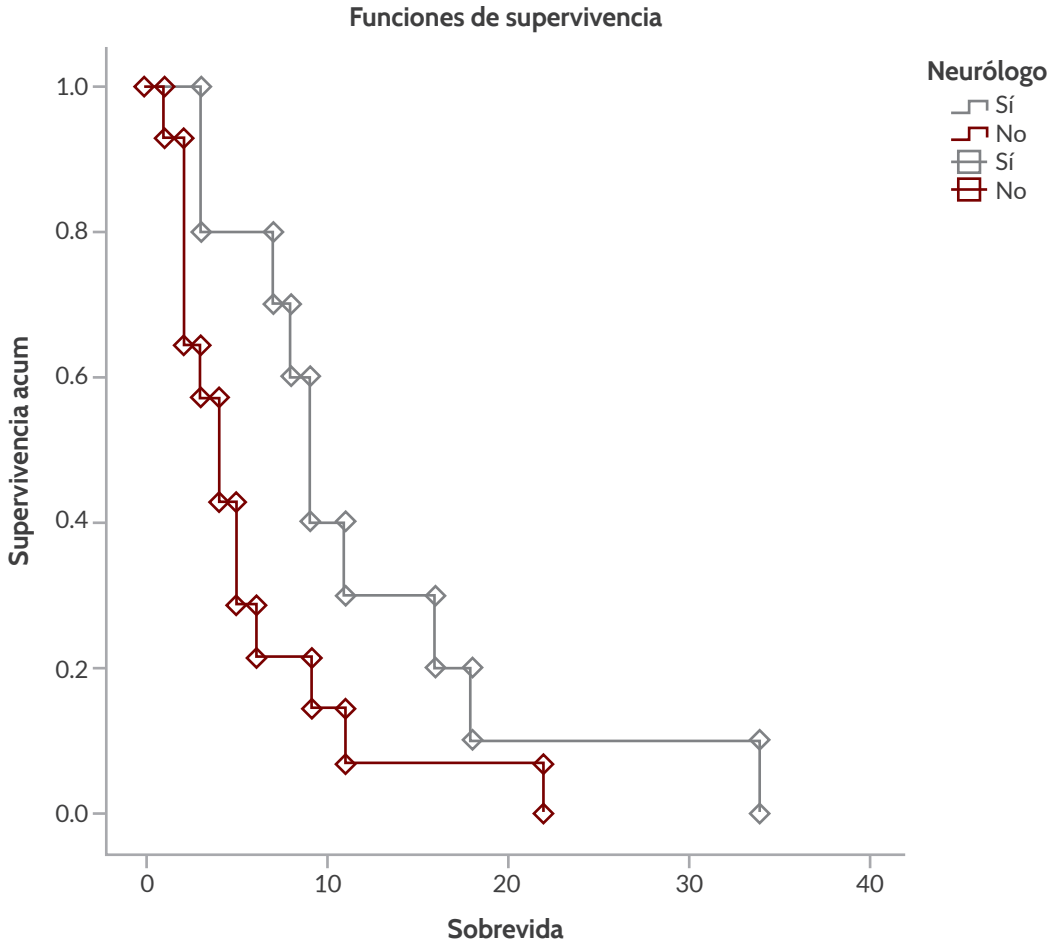


Figura 1 Análisis actuariales de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de las pacientes que fueron remitidas al servicio de neurooncología con las pacientes que no fueron remitidas a este servicio

	Estudio actual (n 28)	Reportes previos (n 124)*	Total n (%)
Promedio de Edad al diagnóstico de mSNC (rango) años	n 28 50+11 (33-70)	n 64 49+12 (26-75)	n 92 49 + 12 (26-75)
Estadio FIGO	n 27**	n 86	n 113
IA	1	-	1 (1)
IB	4	34	38 (34)
IIA	-	6	6 (5)
IIB	18	22	40 (35)
III	1	19	20 (18)
IV	3	5	8 (7)
Histología	n 28	n 88	n 115
Escamoso	11	52	63 (55)
Adenocarcinoma	8	16	24 (21)
Adenoescamoso	2	7	9 (8)
Carcinoma de células pequeñas	7	13	20 (17)
Tratamiento inicial de CaCu	n 28	n 57	n 85
Cirugía	3	9	12 (14)
Quimioterapia	1	3	4 (5)
Radioterapia	3	14	17 (20)
Quimio-radioterapia	18	20	38 (45)
Cirugía + Quimio-radioterapia	3	1	4 (5)
Cirugía+ radioterapia	-	9	9 (11)
Cirugía + quimioterapia	-	1	1 (1)
Media de Intervalo entre Diagnóstico	n 28	n 57	n 85
CaCu y mSNC (rango meses)	45 (3-248)	25 (0-134)	
Metástasis Pulmonar	16/28 (57%)	35/59 (59%)	51/87 (58%)
Localización SNC	n 28	n 63	n 91
Única	10	28	38 (42)
Múltiple	14	29	43 (47)
Carcinomatosis Meníngea	4	6	10 (11)
Diámetro Máximo	5-63 mm	10-75 mm	
Promedio de supervivencia (rango meses)	n 28 8.2 (1-34)	n 35 6.4 (0.2-36.5)	
Síntomas Clínicos	n 28	n 45	n 73
Alteraciones del lenguaje	2	2	4 (5)
Perdida visual/diplopía	3	4	7 (10)
Debilidad	5	10	15 (21)
Cefalea	15	22	37 (51)
Ninguna	2	2	4 (5)
Ataxia/cerebeloso	4	4	8 (11)
Deterioro Estado de Alerta	7	8	15 (21)
Náusea / vómito	4	9	13 (18)
Crisis Convulsivas	3	7	10 (14)
Parálisis Nervios Craneales	3	3	6 (8)
Alteraciones del movimiento	-	1	1 (1)

** Información no disponible para todos los casos encontrados.*
*** Estadio inicial realizado fuera de la institución*
mSNC: metástasis a Sistema Nervioso Central

Tabla 1. Resultados de la presente serie y aquellos reportados en la literatura [5, 6, 9, 11-14, 16, 19-38]

	Atendidas por NO (n 14)	No atendidas por NO (n 14)	p
Edad al diagnóstico de mSNC	47+10	53+11	NS
Intervalo entre diagnóstico de CaCu y mSNC (rango) meses	42+41 (4-131)	48+64 (3-248)	NS
Supervivencia global (rango) meses	12+9 (3-34)	5+5 (1-22)	0.049
Metástasis pulmonares	6 (43%)	10 (71%)	NS
Resección quirúrgica	4	-	0.031
Fallecimiento	10 (71%)	14 (100%)	0.031

mSNC: metástasis a Sistema Nervioso Central
CaCu: cáncer cervico-uterino

Tabla 2. Características de las pacientes atendidas o no por el servicio de neuro-oncología (NO).

Discusión

El Instituto Nacional de Cancerología es un centro de referencia que ofrece 13,818 consultas por año a mujeres con CaCu; de los 2,630 casos vistos en el periodo del estudio, se encontró una frecuencia del 1.17% de pacientes con CaCu complicadas con mSNC. Reportamos 28 pacientes con CaCu y mSNC y se compararon con 124 casos reportados[5, 6, 9, 11-14, 16, 19-38]. La serie más grande de casos con CaCu y mSNC reportó 18 casos *(11)*; para ese año *(1992)* sólo se habían reportado 41 casos *(15)*. El carcinoma de células escamosas es el subtipo histológico más frecuente de CaCu *(3)* y probablemente ésa sea la razón por la cual la mayoría de las pacientes de nuestra serie de casos presenta esa histología. La edad promedio al momento del diagnóstico de mSNC en nuestra serie fue de 50 años comparada con 49+12 años en los reportes anteriores; en este grupo etario, habitualmente las personas se encuentran en una etapa altamente productiva de sus vidas. El pronóstico de las pacientes con CaCu y mSNC es desfavorable, con una SG menor a un año en casi todos los casos.

Los estadios de acorde a FIGO al momento del diagnóstico de CaCu, más comúnmente reportados, son considerados menos avanzados y por lo tanto se supondría que tienen un mejor pronóstico, en el 75% de los casos se reporta un estadio FIGO I-II. El tratamiento inicial del CaCu dependió del estadio inicial, y no pareció afectar el pronóstico general. Las metástasis pulmonares se encontraron en el 59% de todas las pacientes, lo que sugiere múltiples vías en la progresión de la neoplasia al SNC además de la vía linfática, venosa directa y puede incluir al llamado plexo de Batson[17]. Los síntomas neurológicos más comunes que llevaron al diagnóstico de mSNC incluyeron: cefalea 51%, alteración del estado mental 21%, debilidad 21%, náuseas/vómitos refractarios 11% y convulsiones en 11%. Las características basales de las pacientes atendidas por el servicio de neuro-oncología *(NO)* no fueron distintas; sin embargo, se observó una tendencia hacia un mejor pronóstico con una SG promedio de 12 frente a 5 meses para las que fueron atendidas por el servicio de NO vs las que no *(p 0,049)* *Figura 1*. Seguramente existe en el estudio un sesgo de referencia, pues los médicos oncólogos que laboran en nuestra Institución habitualmente están familiarizados con las manifestaciones neurológicas y en ocasiones solo hacen referencia de aquellos pacientes con afección neurológica seria. De las pacientes intervenidas quirúrgicamente, el 100% había sido visto por el servicio de NO y de las pacientes que en la actualidad viven, el 100% ha sido visto por el servicio de NO. La razón de esto, está probablemente relacionada con el abordaje

multidisciplinario de estas pacientes y sugerimos mayor investigación. La SG de las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico *(Qx)* fue mayor a la de aquéllas que no fueron candidatas a este procedimiento terapéutico *(26 vs 6 meses, P < 0.0001)*, posiblemente relacionado con el análisis de particiones recursivas *(RPA, por sus siglas en inglés)*, que ya está establecido como factor pronóstico; de hecho de las pacientes aún con vida[4] sólo 2 fueron sometidas a Qx. Aunque muchas intervenciones han mejorado el pronóstico de pacientes con CaCu[18], esta neoplasia sigue siendo una causa importante de mortalidad en los países en vías de desarrollo.

Conclusión

Las mSNC de CaCu son una complicación poco frecuente que conlleva un mal pronóstico. Se reportó nuestra experiencia institucional en 28 pacientes y se compararon con los reportados en la literatura. La mayoría de las mSNC se encontraron en pacientes con carcinoma de células escamosas. La SG fue menor a 1 año, por lo tanto, las pacientes con CaCu que presentan dolor de cabeza, alteración del estado mental, debilidad focal, náuseas /vómitos refractarios u otros síntomas neurológicos sin causa explicable, deben ser investigadas con prontitud para descartar mSNC. Las pacientes con mSNC deben ser atendidas de manera multidisciplinaria.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

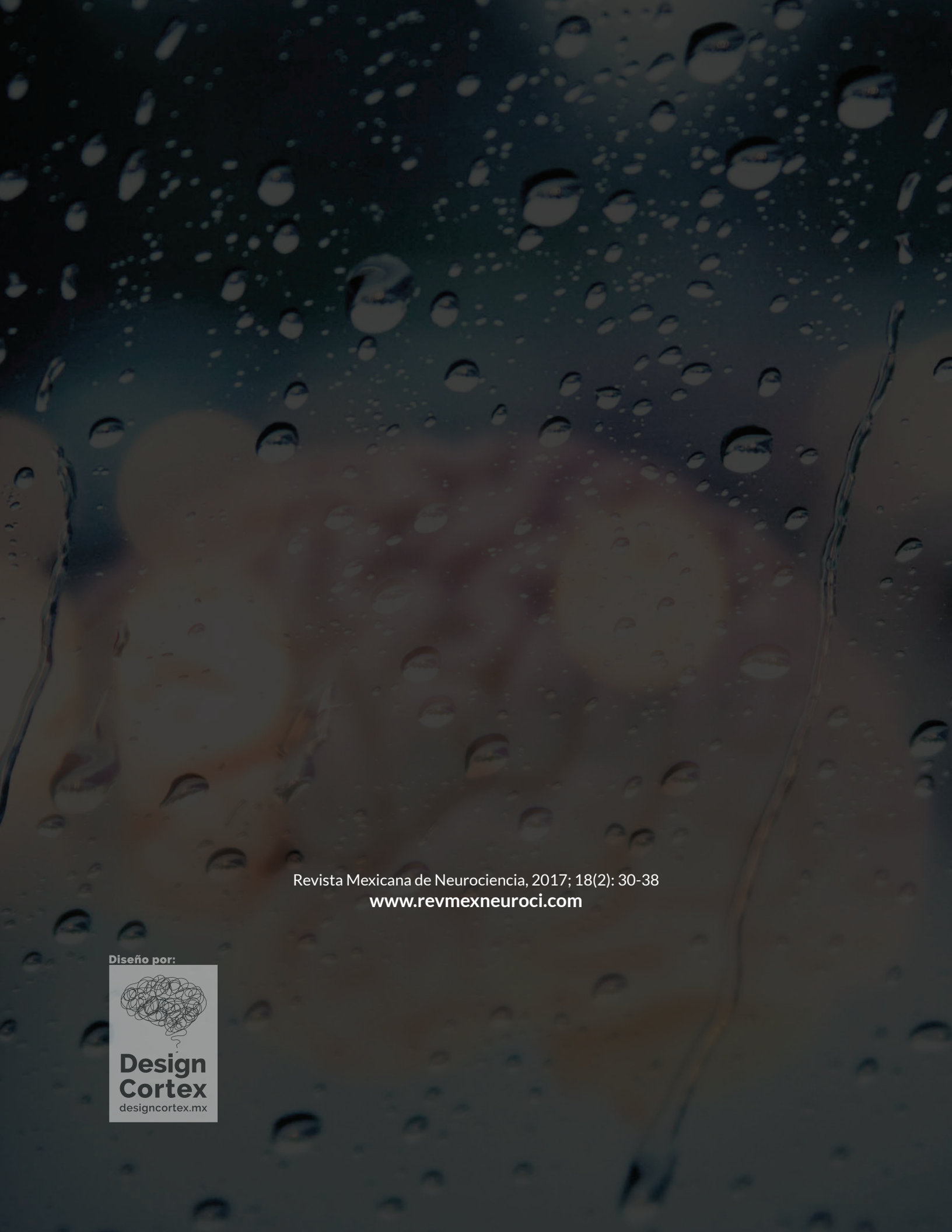
Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico

Referencias

1. Meneses-García A R-GL, Beltrán-Ortega A, Sánchez-Cervantes F, Tapia-Conyer R, Mohar A. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). Revista de Investigación Clínica. 2012;64(4):322-9.
2. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer of the uterine cervix. N Engl J Med. 1996;18;334(16):1030-8.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. Lancet. 2003 Jun 28;361(9376):2217-25.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.
5. Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Pickren JW. Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix. Influence of treatment on incidence and distribution. Cancer. 1968;21(3):434-9.
6. Tangjitgamol S, Levenback CF, Beller U, Kavanagh JJ. Role of surgical resection for lung, liver, and central nervous system metastases in patients with gynecological cancer: a literature review. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(3):399-422.
7. Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. Am J Obstet Gynecol. 1949;58(5):924-42.
8. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol. 1978;19:579-92.
9. Saphner T, Gallion HH, Van Nagell JR, Kryscio R, Patchell RA. Neurologic complications of cervical cancer. A review of 2261 cases. Cancer. 1989;64(5):1147-51.
10. Cormio G, Pellegrino A, Landoni F, Regallo M, Zanetta G, Colombo A, et al. Brain metastases from cervical carcinoma. Tumori. 1996;82(4):394-6.
11. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24(2):197-204.
12. Hwang JH, Yoo HJ, Lim MC, Seo SS, Kang S, Kim JY, et al. Brain metastasis in patients with uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(1):287-91.
13. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. Gynecologic oncology. 2004 ;93(1):27-33.
14. Weed JC, Jr., Graff AT, Shoup B, Tawfik O. Small cell undifferentiated (neuroendocrine) carcinoma of the uterine cervix. J Am Coll Surg. 2003;197(1):44-51.
15. Kumar L, Tanwar RK, Singh SP. Intracranial metastases from carcinoma cervix and review of literature. Gynecologic oncology. 1992;46(3):391-2.
16. Cordeiro JG, Prevedello DM, da Silva Ditzel LF, Pereira CU, Araujo JC. Cerebral metastasis of cervical uterine cancer: report of three cases. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(2A):300-2.
17. Batson OV. The Function of the Vertebral Veins and Their Role in the Spread of Metastases. Annals of surgery. 1940;112(1):138-49.
18. Coronel J, Cetina L, Pacheco I, Trejo-Becerril C, Gonzalez-Fierro A, de la Cruz-Hernandez E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. Medical oncology. 2011;28 Suppl 1:S540-6.
19. Friedman M, Nissenbaum M, Lakier R, Browde S. Brain metastases in early cancer of the uterine cervix. A case report. S Afr Med J. 1983;64(13):498-9.
20. Lefkowitz D, Asconape J, Biller J. Intracranial metastases from carcinoma of the cervix. Southern medical journal. 1983;76(4):519-21.
21. Robinson JB, Morris M. Cervical carcinoma metastatic to the brain. Gynecologic oncology. 1997;66(2):324-6.
22. Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, Hida K, Tanemura K, Tsunematu R, et al. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 1998;28(1):27-9.
23. Ziainia T, Resnik E. Hemiballismus and brain metastases from squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecologic oncology. 1999;75(2):289-92.
24. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Barnett GH, Webster KD, Kennedy AW. Tumor distribution and survival in six patients with brain metastases from cervical carcinoma. Gynecologic oncology. 2001;81(2):196-200.
25. Omari-Alaoui HE, Gaye PM, Kebdani T, El Ghazi E, Benjaafar N, Mansouri A, et al. Cerebellous metastases in patients with uterine cervical cancer. Two cases reports and review of the literature. Cancer Radiother. 2003;7(5):317-20.

26. Salvati M, Caroli E, Orlando ER, Nardone A, Frati A, Innocenzi G, et al. Solitary brain metastases from uterus carcinoma: report of three cases. J Neurooncol. 2004;66(1-2):175-8.
27. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG, 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. Neurology. 2005;65(6):908-11.
28. Kastritis E, Moulopoulos LA, Politi E, Kostis E, Pissakas G, Dimopoulos MA, et al. Intramedullary spinal cord and leptomeningeal metastases in a patient with carcinoma of the uterine cervix. Gynecologic oncology. 2006 ;102(1):124-7.
29. Agrawal A, Kumar A, Sinha AK, Kumar M, Pandey SR, Khaniya S. Intracranial metastases from carcinoma of the cervix. Singapore medical journal. 2007;48(5):e154-6.
30. Balaji R, Ramachandran K, Kumar A, Krishnakumar AS, Venugopal M. Pachymeningeal metastasis from squamous cell carcinoma of the uterine cervix with involvement of the optic nerve: case report and review of the literature. Cancer Imaging. 2007;7:138-40.
31. Chura JC, Shukla K, Argenta PA. Brain metastasis from cervical carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2007;17(1):141-6.
32. Ignatius RT, Wills SM, Nadeau L, Deperalta-Venturina M, Weiner S. Leptomeningeal carcinomatosis due to squamous cell carcinoma of the uterine cervix associated with HPV-45. J Clin Oncol. 2008;26(1):154-6.
33. Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, et al. Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. Neurol Med Chir (Tokyo). 2008 ;48(2):57-62; discussion -3.
34. Park SH, Ro DY, Park BJ, Kim YW, Kim TE, Jung JK, et al. Brain metastasis from uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. 2010;36(3):701-4.
35. Komiyama S, Nishio E, Torii Y, Kawamura K, Oe S, Kato R, et al. A case of primary uterine cervical neuroendocrine tumor with meningeal carcinomatosis confirmed by diagnostic imaging and autopsy. Int J Clin Oncol. 2011 Oct;16(5):581-6.
36. 36. Setoodeh R, Hakam A, Shan Y. Cerebral metastasis of cervical cancer, report of two cases and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(7):710-4.
37. Dadlani R, Ghosal N, Hegde AS. Solitary cerebellous metastasis after prolonged remission in a case of uterine cervical adenocarcinoma. Journal of neurosciences in rural practice. 2012;3(2):185-7.
38. Brown Iii JV, Epstein HD, Kim R, Micha JP, Rettenmaier MA, Mattison JA, et al. Rapid manifestation of CNS metastatic disease in a cervical carcinoma patient: a case report. Oncology. 2007;73(3-4):273-6.



Revista Mexicana de Neurociencia, 2017; 18(2): 30-38
www.revmexneuroci.com

Diseño por:
Design Cortex
designcortex.mx