

Metástasis esplénicas aisladas por cáncer cervicouterino: una rara entidad

RESUMEN

Antecedentes: las metástasis al bazo por tumores sólidos son excepcionales, su incidencia es apenas de 2.9 a 9%. Las metástasis esplénicas por cáncer cervicouterino son infrecuentes, solo se han reportado algunos casos.

Caso clínico: paciente femenina de 76 años de edad, con adenocarcinoma de endocervix moderadamente diferenciado; con invasión al estroma cervical y al canal endocervical, etapa clínica Ib1; el Ca-125 de 150 U. Se trató con histerectomía y linfadenectomía pélvica. Recibió radioterapia pélvica 45 Gy, seguida de braquiterapia 24 Gy. Dos años después tuvo dolor abdominal y, en una tomografía, se encontraron dos lesiones parenquimatosas esplénicas sin existir enfermedad en el resto de la cavidad abdominal y el tórax, tiene elevación del Ca-125 de 2,733 U. Se le realizó esplenectomía; el reporte histopatológico demostró metástasis esplénicas de adenocarcinoma bien diferenciado del endocervix. El estudio de inmunohistoquímica mostró positividad al antígeno carcinoembrionario, los receptores de estrógeno y progestérone resultaron negativos. El Ca-125 de 16 U/mL a ocho semanas de la cirugía. Recibió tratamiento adyuvante, seis ciclos con paclitaxel y cisplatino. A 12 meses de seguimiento la paciente está viva y sin actividad tumoral.

Conclusiones: el bazo es un sitio poco común de metástasis. La esplenectomía se ha considerado el tratamiento apropiado para evitar complicaciones como: ruptura esplénica, trombosis de la vena esplénica y disminución del dolor originado por la esplenomegalia. Doce meses después de la cirugía la paciente está viva y sin evidencia de actividad tumoral.

Palabras clave: cáncer cervicouterino, metástasis esplénicas, esplenectomía.

Isolated splenic metastases from cervical cancer: A rare entity

ABSTRACT

Background: Splenic metastases from solid tumors are a rare event with an incidence of only 2.9% to 9%. Splenic metastases from cervical cancer are a rare entity. Only a few cases have been reported of isolated spleen metastases from cervical cancer.

Clinical case: We present the case of a 76-year-old woman with moderately differentiated endocervical adenocarcinoma with

José Sebastián Villalón-López¹
Rosalía Souto-del Bosque²
Juan Ignacio Montañez-Lugo³
Bruno Chávez-González⁴

¹ Oncología quirúrgica, Unidad Médica de Alta Especialidad 48.

² Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad 1.

³ Oncología Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad 1.

⁴ Patología, Unidad Médica de Alta Especialidad 1. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), León, Guanajuato.

Recibido: 1 de abril, 2013

Aceptado: 23 de agosto, 2013

Correspondencia:

Dr. José Sebastián Villalón López
Servicio de Oncología Quirúrgica
Unidad Médica de Alta Especialidad 48
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Boulevard Adolfo López Mateos e Insurgentes s/n
37000 León, Guanajuato, México.
Tel.: (477)-717-4800 ext. 31389
jsvillalon@yahoo.com

stromal and endocervical invasion. Clinical stage was Ib1 and CA-125 values of 150 U. She was managed with hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. She received pelvic radiotherapy (45 Gy) followed 24 Gy of brachytherapy. Two years later she presented with abdominal pain. Abdominal computed tomography showed two splenic parenchymal lesions without disease in the remainder of the abdominal cavity and chest with a CA-125 of 2,733 U. The patient is submitted to splenectomy. Histopathology demonstrates splenic metastases of well-differentiated adenocarcinoma from the endocervix. Immunohistochemical stain showed positivity from carcinoembryonic antigen; estrogen and progesterone receptors are negative. CA-125 level 8 weeks after surgery was 16 U/ml. The patient received six cycles of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin. At 12 months follow-up the patient is alive and without evidence of tumor activity.

Conclusions: The spleen is an uncommon site of metastasis. Splenectomy is considered the appropriate treatment in order to avoid complications such as splenic rupture and splenic vein thrombosis as well as to improve pain control from splenomegaly. Twelve months after surgery our patient is alive and without evidence of tumor activity.

Key words: Cervical cancer, splenic metastasis, splenectomy.

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino es el tumor maligno ginecológico más frecuente en todo el mundo, en los países industrializados ocupa el tercer lugar, precedido del cáncer de endometrio y el cáncer de ovario, y en países en vías de desarrollo ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad.¹

Para el año 2008 en todo el mundo se estimaron 6,038,000 nuevos casos de cáncer en la población femenina, de los que 529,000 casos correspondieron a tumores malignos del cuello uterino, que representan 8.8% del total de las neoplasias con 274,000 defunciones derivadas de la enfermedad, que corresponden a 8.2% del total de las defunciones debidas al cáncer.¹ En Estados Unidos, para el 2013, se estimaron alrededor de 12,340 nuevos casos de cáncer cervicouterino y 4,030 muertes asociadas con la enfermedad, cifras que lo convierten en la tercera causa de atención por cáncer ginecológico y la

tercera causa de defunciones por tumores malignos del sistema genital, seguida en incidencia por el cáncer de endometrio y el de ovario y en mortalidad por el cáncer de ovario y endometrio, respectivamente.²

En México, en el año 2006, de acuerdo con el perfil epidemiológico de los tumores malignos, el cáncer cervicouterino ocupó el segundo lugar de las neoplasias en la mujer, seguido solo por el cáncer de mama. En ese año se diagnosticaron 7,840 casos nuevos de cáncer cervicouterino que corresponden a 7.38% del total de los tumores malignos en la mujer. Por lo que hace a la mortalidad, en el año 2008 se registraron 4,036 defunciones atribuibles al cáncer cervicouterino, que representaron 11.2%; con una tasa de 3.8 defunciones por cada 100,000 habitantes.³

Las metástasis al bazo por tumores sólidos son un evento infrecuente, con una incidencia en

grandes series de autopsias de solo 2.9 a 9%.⁴⁻⁶ En una revisión Lam y Tang⁷ encontraron que en 92 metástasis al bazo el sitio más común del tumor primario es el cáncer pulmonar con 19 casos (21%), seguido del cáncer gástrico con 15 casos (16%) así como el cáncer de páncreas con 11 casos (12%). Las metástasis por cánceres ginecológicos son menos frecuentes, de las que el cáncer de ovario genera 4% y suele ser por extensión directa de la enfermedad y el cáncer cervicouterino representa solo 1%, con un caso encontrado en esta serie.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 76 años de edad, enviada por adenocarcinoma de endocervix, con antecedentes de ser hipertensa en tratamiento con captoril, con dislipidemia tratada con bezafibrato y pravastatina.

Acudió a consulta a nuestra Unidad debido a sangrado genital anormal; tras realizarse estudios complementarios (ultrasonido pélvico, legrado biopsia de endometrio, biopsia de cérvix y de canal endocervical) se documentó un adenocarcinoma de endocervix bien diferenciado con invasión al estroma y al canal endocervical, tumor de 3 cm de diámetro mayor, etapa Ib1, el marcador tumoral Ca-125 pre tratamiento con valor de 150 U/mL.

Se propuso la intervención quirúrgica como tratamiento inicial, por lo que se le hizo una histerectomía tipo III de Piver, con linfadenectomía pélvica bilateral. La cirugía se realizó sin complicaciones y fue dada de alta del hospital al segundo día de operada.

El reporte histopatológico definitivo es de adenocarcinoma de endocervix, bien diferenciado, con permeación linfovascular, invasión al estroma cervical. El límite quirúrgico vaginal de 2 cm de longitud, los parametros libres; 22 ganglios de la linfadenectomía pélvica libres de neoplasia.

Debido a la variedad histológica de adenocarcinoma y a la invasión al espacio linfovascular como factores pronósticos adversos para recurrencia local y regional de la enfermedad, se pidió una consulta de valoración por parte de los médicos del servicio de radioterapia y se aceptó para recibir tratamiento complementario con radioterapia externa a la pelvis, con técnica de 4 campos, 45 Gy en 25 fracciones, 5 fracciones por semana y 5 semanas de tratamiento; seguida de tres inserciones de braquiterapia de alta tasa de dosis para recibir un total de 8 Gy al punto A de Manchester hasta alcanzar un total de 24 Gy al término de la braquiterapia.

Dos años después la paciente fue llevada a consulta por dolor abdominal cólico en el hipocondrio izquierdo, persistente, con incremento al esfuerzo e inspiración forzada y disminuye con el decúbito y el reposo, sin otro síntoma asociado. En la tomografía abdominopélvica se encontró aumento de volumen del bazo a expensas de dos lesiones parenquimatosas, una de ellas de 53 × 55 mm y otra más de 21 × 22 mm que refuerzan tras la administración del medio de contraste, sin evidencia de la enfermedad en el resto de la cavidad abdominal y el tórax (Figuras 1 y 2). Los estudios de laboratorio reflejan incremento en las concentraciones séricas de Ca-125 que llegó incluso a 2,733 U/mL, el resto de los parámetros de laboratorio se reportaron normales. Se concluye la posibilidad de metástasis esplénicas aisladas de adenocarcinoma endocervical y se propone y realiza esplenectomía, que se efectúa sin complicaciones. La paciente salió al segundo día del procedimiento quirúrgico.

El reporte histopatológico de la pieza resecada reveló que el bazo pesaba 380 g y media 14 × 8 × 6 cm. El hilio esplénico se encontró sin cambios histológicos relevantes, la arteria y la vena esplénica libres de neoplasia, el parénquima esplénico con una serosa gris violácea con una lesión central y hacia el polo superior de 5 cm de diámetro, con material pastoso, amorfo, con

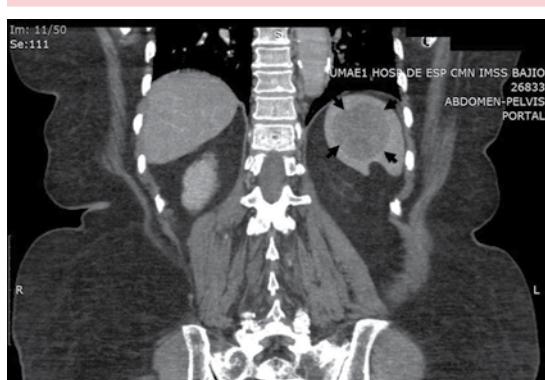


Figura 1. Imagen coronal de tomografía axial computada de abdomen en la que se demuestra una lesión esplénica en el polo superior con refuerzo tras la administración de medio de contraste (flechas).

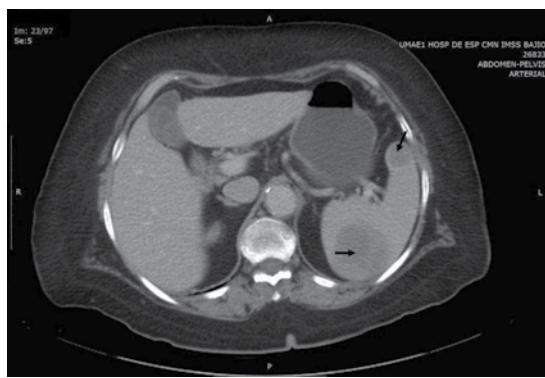


Figura 2. Corte axial de tomografía computada de abdomen en fase simple, en la que se aprecian dos lesiones esplénicas (flechas) aun incluso sin la administración de medio de contraste.

necrosis central y tumor viable en la periferia; además, otro nódulo metastásico de 3 cm de diámetro en el polo inferior del bazo, con aspecto de gel en la porción central (Figura 3).

En el estudio microscópico pueden apreciarse células de adenocarcinoma bien diferenciado, con formaciones vellosas revestidas por un epitelio cilíndrico alto, con pseudoestratificación



Figura 3. Imagen macroscópica en la que solo se pue de ver la lesión esplénica de mayor tamaño, con un área de necrosis central y tumor viable en la periferia.

nuclear, núcleos ovoides de cromatina reticular sin nucléolo, con bajo índice mitótico. El citoplasma era claro y vacuolado, el borde celular con cilios en forma generalizada, con menos de 5 mitosis en 10 campos a seco fuerte.

Los estudios de inmunohistoquímica de la pieza resecada demostraron positividad al antígeno carcinoembrionario; los receptores de estrógeno y progesterona fueron negativos.

El Ca-125 a las 8 semanas de la cirugía fue de 16 U/mL. Recibió tratamiento adyuvante, seis ciclos con paclitaxel y cisplatino.

La evolución de la paciente fue satisfactoria; 12 meses después de la esplenectomía no ha demostrado evidencia de actividad de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Las metástasis esplénicas aisladas por tumores sólidos y, en particular, por cáncer cervicouterino son sumamente raras.⁸⁻¹⁰ Se han propuesto diversos mecanismos por los que el bazo es un órgano

con baja incidencia de enfermedad metastásica por tumores sólidos; se ha referido la existencia de factores humorales antitumorales esplénicos que destruyen las células tumorales que alcanzan el bazo y el pobre desarrollo de los vasos linfáticos aferentes a éste. También se ha mencionado que las contracciones rítmicas dentro del bazo llevan la sangre desde los sinusoides en las venas esplénicas en donde mantienen las células tumorales en constante movimiento, previniendo así la implantación de émbolos tumorales, de la misma manera, el flujo sanguíneo constante en el bazo impide la implantación de células neoplásicas. Por último, la peculiar anatomía del ángulo de la arteria esplénica en el tronco celiaco que dificulta la entrada de émbolos tumorales al bazo.¹¹⁻¹⁶ Las metástasis al bazo, por tumores sólidos, son un evento infrecuente, con una incidencia en grandes series de autopsias de solo 2.9 al 9%.^{4-7,15}

De acuerdo con varios autores,^{4-6,15} en revisiones de autopsias, el sitio del tumor primario que más comúnmente genera metástasis esplénicas es el cáncer de mama, seguido del cáncer de pulmón y el de ovario, luego de colon y el cáncer gástrico.

Las manifestaciones clínicas asociadas con las metástasis esplénicas son inespecíficas. El dolor subcostal izquierdo y la esplenomegalia suelen ser los síntomas más comunes asociados con metástasis esplénicas, aunque 50% de los casos suelen ser asintomáticos,⁸⁻¹¹ rara vez se encuentra esplenomegalia como único hallazgo.

El antecedente de la neoplasia y la sospecha clínica por los síntomas deben orientar al diagnóstico de la enfermedad metastásica. El ultrasonido abdominal y la tomografía continúan siendo los estudios de imagen iniciales en el diagnóstico de la enfermedad metastásica al bazo.

Las metástasis al bazo por tumores sólidos se visualizan en el ultrasonido como lesiones hi-

poecogénicas, únicas o múltiples, que pueden tener infiltración difusa.¹⁷

La apariencia tomográfica de la enfermedad metastásica esplénica en el estudio contrastado es por la apreciación de lesiones hipodensas que se ven mejor en la fase venosa portal.¹⁷

La resonancia magnética nuclear demuestra lesiones hipointensas en relajación longitudinal T1 tras la administración del medio de contraste.¹⁷

Se ha reportado el uso de la tomografía por emisión de positrones como elemento de diagnóstico de las metástasis al bazo por cáncer de endometrio.^{8,11} Este estudio, además, ayuda a documentar la existencia de metástasis linfáticas o en otros órganos.⁸

Los marcadores tumorales son proteínas o enzimas producidas por las células tumorales o generadas por el huésped en respuesta al crecimiento tumoral y se usan para el escrutinio y monitoreo en pacientes con cáncer. La elevación del Ca-125 es detectable en 20 a 75% de las pacientes con adenocarcinoma del cuello uterino y se asocia con factores de pronóstico adverso como: etapa avanzada, tumores voluminosos, alto grado histológico, invasión profunda al estroma cervical y metástasis linfáticas.¹⁸

En una importante revisión retrospectiva de 77 pacientes, Duk y colaboradores¹⁹ encontraron elevación del marcador tumoral Ca-125, previa al tratamiento, en 52% de la población estudiada. La regularización del Ca-125 se relaciona con la eficacia del tratamiento, pero el incremento en su nivel se asocia con falla terapéutica por residual tumoral o recaída de la enfermedad. Este análisis concluye en el valor del Ca-125 como una excelente herramienta en el seguimiento de las pacientes con adenocarcinoma del cuello uterino.

La Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB, por sus siglas en inglés)²⁰ considera al

Ca-125 con una posible utilidad clínica en pacientes con adenocarcinoma del cuello uterino, aunque recomienda una mayor evaluación que incremente el nivel de evidencia. El abordaje terapéutico de las metástasis esplénicas, aún como enfermedad aislada, sigue siendo el tratamiento multimodal.

La esplenectomía es el tratamiento de elección en las metástasis esplénicas aisladas por tumores sólidos.⁸⁻¹¹ Ayuda a disminuir el riesgo de complicaciones como: ruptura esplénica espontánea, evita la trombosis de la vena esplénica, disminuye el dolor por la esplenomegalia y contribuye al control local de la enfermedad, con mejoría de la supervivencia y menor riesgo de enfermedad metastásica a distancia.⁸

La radioterapia al lecho esplénico, la poliquimioterapia o el tratamiento con progestinas orales se han utilizado como tratamientos complementarios a la esplenectomía con buenos resultados. La supervivencia luego de estos abordajes supera los 46 meses.⁸ En nuestra paciente el diagnóstico de metástasis esplénica ocurrió dos años después del diagnóstico inicial de adenocarcinoma endocervical. La manifestación clínica inicial de la paciente fue dolor subcostal izquierdo; el sitio de la metástasis esplénica fue hacia el polo superior del bazo por lo que no tuvo esplenomegalia. Llama la atención el incremento en las concentraciones séricas del Ca-125 que alcanzó incluso 2,733 U y luego de la esplenectomía el valor sérico del Ca-125 retornó a concentraciones normales (16 U/mL). Debido a que la lesión metastásica se consideró de bajo grado (adenocarcinoma de endocervix bien diferenciado) y por inmunohistoquímica expresó positividad al antígeno carcinoembrionario y negatividad a los receptores de estrógeno y progesterona, se decidió el tratamiento adyuvante con poliquimioterapia, con paclitaxel y cisplatino: seis ciclos de tratamiento en total, con lo que se consiguió el control clínico, bioquímico y por imagen de la enfermedad. Luego de transcurridos

12 meses de terminada la quimioterapia la paciente no ha demostrado datos actividad tumoral.

CONCLUSIONES

Las metástasis esplénicas por tumores sólidos son excepcionales puesto que solo hay algunos casos reportados en la bibliografía internacional. Se han propuesto varios mecanismos para intentar explicar la baja incidencia de metástasis a este órgano. El tratamiento de las metástasis al bazo, como único sitio de metástasis, es multimodal; la cirugía está indicada para evitar complicaciones y el tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia ha incrementado la supervivencia de estas pacientes. En el caso aquí reportado el abordaje de diagnóstico por estudios de imagen, el marcador tumoral sérico y el tratamiento de la paciente con esplenectomía y quimioterapia son congruentes con lo descrito en la bibliografía.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-2917.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. *Ca Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Perfil Epidemiológico de los Tumores Malignos en México. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. (consultado el 15 marzo 2013). Disponible en http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.
4. Warren S, Davis H. Studies on tumor metastasis: V. The metastases of carcinoma of the spleen. *Am J Cancer* 1934;21:517-533.
5. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3(1):74-85.
6. Nash DA, Sampson CC. Secondary carcinoma of the spleen. Its incidence in 544 cases and review of the literature. *J Natl Med Asoc* 1966;58(6):442-446.

7. Lam KY, Tang V. Metastatic Tumors to the Spleen. A 25-Year Clinicopathologic Study. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(4):526-530.
8. Kim JH, Choi YD, Lee JH, Nam JH, Juhng SW, Koh YS, et al. Solitary Splenic Metastases from Uterine Cervical Cancer: Case Reports and Review of the Literature. *Korean J Pathol* 2008;42(5):317-322.
9. Gupta T, Nair N, Fuke P, Bedre G, Basu S, Shrivastava SK. Splenic metastases from cervical carcinoma: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):911-914.
10. Pang LC. Solitary Recurrent Metastasis of Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix in the Spleen: Case Report. *South Med J* 2004;97(3):301-304.
11. Piura B, Rabinovich A, Apel-Sarid L, Shaco-Levy R. Splenic metastasis from endometrial carcinoma: report of a case and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(6):1001-1006.
12. Andrei S, Preda C, Andrei A, Becheanu G, Herlea V, Lupescu I, et al. Isolated splenic metastasis of endometrial adenocarcinoma - a case report. *Chirurgia (Bucur)* 2011;106(6):833-837.
13. Kara T, Kara O, Gedik GK, Sari O. Metástasis esplénica y abdominales múltiples de un carcinoma de endometrio detectado con FDG. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31(1):31-33.
14. Furukawa N. Solitary splenic metastasis of ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(6):499-502.
15. Farias-Eisner R, Braly P, Berek JS. Solitary Recurrent Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer in the Spleen. *Gynecol Oncol* 1993;48(3):338-341.
16. Compérat E, Bardier-Dupas A, Campano P, Capron F, Charlotte F. Splenic Metastases: Clinicopathologic Presentation, Differential Diagnosis, and Pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(6):965-969.
17. Kaza RK, Azar S, Al-Hawary MM, Francis IR. Primary and secondary neoplasms of the spleen. *Cancer Imaging* 2010;10(1):173-182.
18. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(1):10-20.
19. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, Krans M, De Bruijn HWA. Tumor Markers CA 125, Squamous Cell Carcinoma Antigen, and Carcinoembryonic Antigen in Patients With Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):661-668.
20. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritzsche HA, Gaarenstroom K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. *Clin Chem* 2010;56(6):e1-48.