

Metástasis del sistema nervioso central secundarias a cáncer colorectal: una cohorte retrospectiva de 20 casos

Sebastián Mondaca¹, Valentina Hornig¹, Pablo Muñoz – Schuffenegger^{2,3,4}, Francisco Acevedo¹, Marcelo Garrido¹, Bruno Nervi¹

1- Departamento de Hematología – Oncología, Oncología Médica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

2- Departamento de Hematología – Oncología, Radioterapia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

3- Department of Radiation Oncology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

4- Department of Radiation Oncology, Sunnybrook Health Sciences Centre, Odette Cancer Centre, Toronto, ON, Canada

Correspondencia a: Sebastián Mondaca

Departamento de Hematología y Oncología, Centro de Cáncer, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diagonal Paraguay 319, Santiago, Chile. Código postal 8330032

E-mail: smondac@uc.cl

Resumen:

Introducción: El compromiso del sistema nervioso central (SNC) secundario a cáncer colorectal es infrecuente y se asocia a mal pronóstico. Su tratamiento se extrapola de metástasis de otro origen ya que la información en este escenario es limitada. El objetivo de este estudio es evaluar las características clínicas de una serie de pacientes y determinar los resultados en sobrevida libre de progresión y sobrevida global. **Método:** Se revisaron en forma retrospectiva los pacientes con metástasis del SNC de origen colorectal tratados en nuestra institución entre los años 2001 y 2016. **Resultados:** Se identificaron 20 pacientes con lesiones del SNC de este origen. De estos 45% fueron de sexo masculino y 55% femenino (edad promedio 65.5 años). La histología correspondió a adenocarcinoma tubular en el 95%. Un 85% de los pacientes se presentó con déficit neurológico y la clasificación RPA correspondió a 1, 2, 3 en el 20%, 55% y 25% de los pacientes respectivamente. Los tratamientos efectuados fueron: radioterapia holocerebral (45%), radiocirugía estereotáxica

(25%), cirugía seguida de radioterapia holocerebral (25%) y cuidados paliativos exclusivo (5%). La supervivencia libre de progresión desde el tratamiento de la lesión del SNC fue de 2.6 meses, mientras que la mediana de supervivencia fue de 3.8 meses. Los subgrupos tratados con cirugía más radioterapia holocerebral, radiocirugía estereotáxica y radioterapia holocerebral tuvieron una supervivencia de 16.2, 12 y 2.4 meses respectivamente ($p = 0.003$). **Conclusión:** El pronóstico de pacientes con metástasis de origen colorectal es pobre. Los pacientes tratados con cirugía o radioterapia estereotáxica pueden tener una supervivencia mayor.

Palabras claves: Neoplasia colorectal; Metástasis cerebrales; Radiocirugía; Neurocirugía

Introducción

El cáncer colorectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente y el cuarto en mortalidad a nivel mundial (1) siendo un problema de salud pública tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Al momento del diagnóstico un 20% de los pacientes presenta enfermedad metastásica y hasta un tercio de los pacientes pueden desarrollarla durante su evolución, particularmente a nivel hepático (2). El sistema nervioso central (SNC) es un sitio de compromiso infrecuente representando en distintas series entre un 1 a 4% (3, 4), sin embargo, datos epidemiológicos muestran una tendencia al alza en su presentación (5, 6), lo que se podría explicar por el éxito del manejo de la enfermedad metastásica extracraneana. Una revisión sistemática reciente reporta que el CCR sería la principal causa de metástasis del SNC de origen gastrointestinal representando el 79% del total (7). En pacientes con CCR la presencia de compromiso del SNC suele ser tardío y se asocia a un mal pronóstico con medianas de supervivencia cercanas a los 4 meses (8) comparándose desfavorablemente con los de pacientes con metástasis del SNC de otro origen (9). En los últimos años se han hecho significativos avances en el campo de la neuroanestesia, instrumental neuroquirúrgico y técnicas de radiocirugía estereotáxica las cuales han demostrado beneficio en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales en globo (10, 11). Sin embargo, no está demostrado que estos tratamientos sean efectivos en pacientes con lesiones del SNC de origen colorectal. Además las series

publicadas son principalmente de poblaciones norteamericanas y asiáticas por lo que la posibilidad de extrapolar estos datos a otras poblaciones no representadas es limitada.

El objetivo de este estudio es evaluar retrospectivamente las características clínicas de una serie de pacientes latinoamericanos con metástasis del SNC de origen colorectal y determinar los resultados en sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Método

Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos de pacientes tratados con el diagnóstico de CCR entre los años 2001 y 2016 en el centro del cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El diagnóstico de CCR fue realizado mediante confirmación histológica y se revisaron las fichas clínicas de los pacientes para extraer datos clínicos relevantes. Para la estadificación utilizamos la clasificación de la AJCC TNM 7a edición. El diagnóstico del compromiso del SNC fue realizado mediante tomografía computada con contraste yodado o resonancia magnética de cerebro con gadolínico. La información relativa a mortalidad se extrajo de la base de datos del Servicio de Registro Civil de Chile. Las características de la población se expresó como media para las variables continuas y como porcentajes para las variables categóricas. El análisis estadístico se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier con test de log-rank para el análisis de sobrevida. Se ocuparon los programas SPSS versión 21 y GraphPad Prism 7.0 para el análisis de datos.

Se solicitó dispensa de consentimiento para este estudio lo que fue aprobado por comité de ética institucional de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados

Pacientes

De un total de 1154 pacientes con CCR tratados durante el periodo de estudio, identificamos 20 pacientes con metástasis del SNC de origen

colorectal, lo que corresponde al 1.7% del total. De éstos, 45% fueron de sexo masculino y 55 % femenino. La edad promedio fue de 65.5 años (rango entre 42 y 84). El diagnóstico histológico correspondió a adenocarcinoma tubular en 95% los pacientes y 20% tuvieron compromiso del SNC dentro de su presentación inicial. La localización del tumor primario fue en el colon en el 70% de los casos (Tabla 1). La etapa según TNM al diagnóstico de los pacientes fue etapa II: 10%, etapa III: 35% y etapa IV: 55%. El 80% de los pacientes recibieron quimioterapia antes del diagnóstico del compromiso metastásico del sistema nervioso central y un 50% recibieron además medicamentos biológicos como bevacizumab, cetuximab o panitumumab.

El 65% de los pacientes presentó una metástasis única al momento del diagnóstico de la enfermedad intracraneana. La localización del compromiso del sistema nervioso central fue supratentorial en el 65% de los pacientes, infratentorial en el 25% y en el 10% restante fue en ambas localizaciones.

Un 85% de los pacientes se presentó con déficit neurológico y la clasificación Recursive Partitioning Analysis (RPA) (12) correspondió a 1, 2, 3 en el 15%, 65% y 25% de los pacientes respectivamente (Tabla 2). De la serie en 7 pacientes se realizó el estudio de la mutación de KRAS la cual estuvo presente en 1 de ellos.

Tratamiento y evolución

La media de seguimiento fue de 7.6 meses. En esta serie solamente un 5% de los pacientes fue tratado con cuidados paliativos exclusivos asociado a uso de esteroides sistémicos. Se trataron un 65% con RT holocerebral con una dosis entre 18 y 39 Gy lo que considera la suspensión de tratamiento por complicaciones o deterioro clínico. Un 25% fue tratado con radiocirugía estereotáxica y un 25% con cirugía seguido de RT holocerebral. De los 5 pacientes tratados con cirugía, en cuatro se logró una resección completa (resección R0), mientras que en 1 caso se evidenció enfermedad microscópica residual en la biopsia (resección R1).

La sobrevida libre de progresión desde el tratamiento de la lesión del SNC fue de 2.6 meses, mientras que la sobrevida global fue de 3.8 meses. La sobrevida a 1 y 2 años fue de 20% y 5% respectivamente (Figura 1). Los

subgrupos tratados con radiocirugía estereotáxica o con cirugía más RT holocerebral tuvieron una sobrevida de 12 y 16.2 meses respectivamente. El subgrupo tratado solamente con RT holocerebral tuvo una mediana de sobrevida de 2.4 meses $p=0.003$ (Figura 2) , mientras el paciente tratado con cuidados paliativos tuvo una sobrevida de 3.6 meses. La sobrevida global según el RPA 1, 2 y 3 fue de 5.5, 3.8 y 3.6 meses respectivamente $p=0.2$ (Figura 2). Un 35% de los pacientes recibieron quimioterapia sistémica posterior al tratamiento de la enfermedad intracraneana.

Discusión

Nuestra serie retrospectiva de 20 pacientes con compromiso del SNC de origen colorectal confirma un mal pronóstico en este grupo con una mediana de sobrevida de 3.8 meses. Un paciente tuvo una sobrevida mayor a 2 años lo que apoyaría el realizar tratamientos agresivos basados en cirugía o radiocirugía estereotáxica. La mayor parte de la series modernas muestran una sobrevida similar a la nuestra cercana a 5 meses (7, 13, 14), si bien se han reportado otras series con sobrevidas mejores cercanas a los 10 meses (15). La sobrevida en pacientes tratados con radiocirugía estereotáxica o cirugía seguida de RT holocerebral fue marcadamente mayor que en los pacientes tratado solo con RT holocerebral. Este hallazgo puede ser explicado por el sesgo de selección asociado a que pacientes con factores de mal pronóstico sean tratados con RT holocerebral. Respecto a este punto existen series en que el análisis multivariado valida el tipo de tratamiento como factor pronóstico (15, 16), mientras otras han indicado lo contrario (17, 18). El RPA es una clasificación pronóstica validada y utilizada frecuentemente en clínica que considera los factores relacionados con la condición general del paciente y al control de la enfermedad extracraneana (12, 19). En nuestro estudio la sobrevida según RPA no varió en forma significativa. Otro punto a destacar es el alto compromiso infratentorial exclusivo, que se observó en un cuarto de los pacientes. Esto ha sido descrito en otros estudios que han observado la presencia de lesiones infratentoriales entre un 22 y 55% de los pacientes con CCR y metástasis del SNC (20). Una limitación relevante de nuestra serie es el número relativamente bajo de pacientes, lo cual imposibilita realizar un análisis

multivariado de factores pronósticos. Además los datos fueron recolectados en forma retrospectiva por lo que no existe un protocolo estricto de diagnóstico ni de tratamiento en estos pacientes. De esta forma existe un sesgo de selección significativo para los distintos tratamientos lo que impide sacar conclusiones definitivas respecto a su efectividad. Dentro de las fortalezas de este estudio destaca que el tratamiento fue realizado en un solo centro académico el que cuenta con un registro de tumores para la identificación de pacientes. En nuestro conocimiento, ésta es la primera serie de pacientes con compromiso del SNC de origen colorectal que considera pacientes latinoamericanos lo que nos parece relevante para contar con datos representativos de distintas poblaciones.

El pronóstico de los pacientes con CCR metastásico ha mejorado en forma significativa en los últimos años, sin embargo aún no contamos con una clasificación molecular clínicamente relevante. En este sentido creemos que el modelo de pacientes con metástasis del SNC podría ser interesante para el desarrollo de biomarcadores y entender mecanismos de metástasis como ha sido sugerido por otros grupos de investigación (21).

En conclusión nuestra serie apoya el mal pronóstico de los pacientes con compromiso del SNC de origen colorectal y sugiere que pacientes tratados en forma agresiva con cirugía seguido de RT holocerebral o radiocirugía estereotáxica pueden tener una sobrevida más prolongada superando incluso los 2 años.

TABLA 1: Características basales de pacientes

	Pacientes (N = 20)
Edad (años)	65.5
Sexo (%)	
Masculino	45
Femenino	55
Localización (%)	
Colon	70
Recto	30

Histología (%)	
Adenocarcinoma	95
Mucinoso	0
Otro	5
Etapa AJCC (%)	
II	10
III	35
IV	55
Diferenciación (%)	
1	10
2	80
3	10
QT previa (%)	
Si	80
No	20
Biológicos previos (%)	
Si	50
No	50

QT: Quimioterapia

TABLA 2: Características compromiso SNC

	Pacientes (N = 20)
Número de lesiones (%)	
Única	65
Múltiples	35
Localización (%)	
Supratentorial	65
Infratentorial	25
Ambas	10
Tamaño lesión (%)	N=18
Mayor 3 cm	28.6
Menor o igual 3 cm	61.9

Perfil temporal (%)	
Sincrónico	20
Metacrónico	80
Déficit Neurológico (%)	
Si	85
No	15
Clasificación RPA (%)	
1	20
2	55
3	25
Tratamiento (%)	
RT holocerebral	45
RT estereotáxica	25
Cirugía y RT holocerebral	25
Cuidados paliativos	5
QT post tratamiento (%)	
Si	35
No	65

SNC: Sistema nervioso central
RPA: Recursive partitioning analysis
RT: Radioterapia QT: Quimioterapia

FIGURA 1 Curvas de Kaplan Meier para la sobrevida libre de progresión y sobrevida global

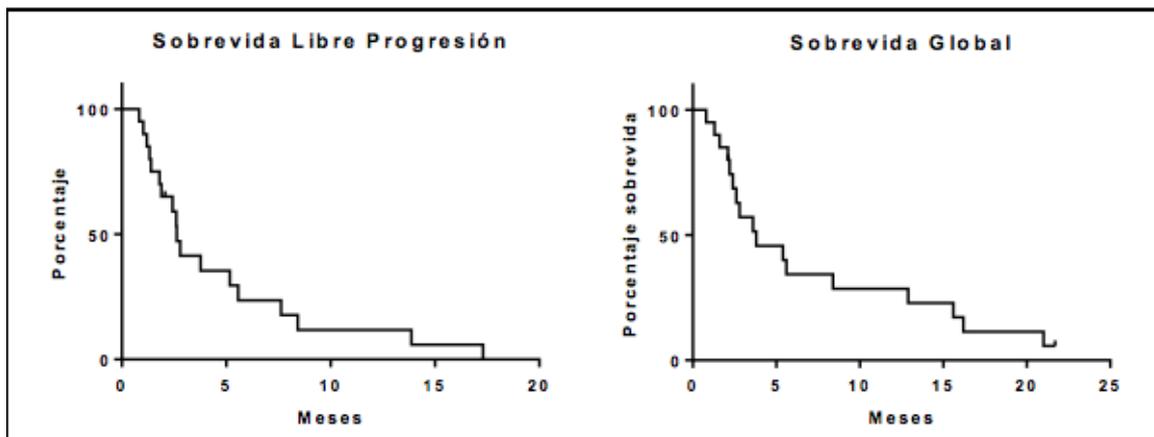
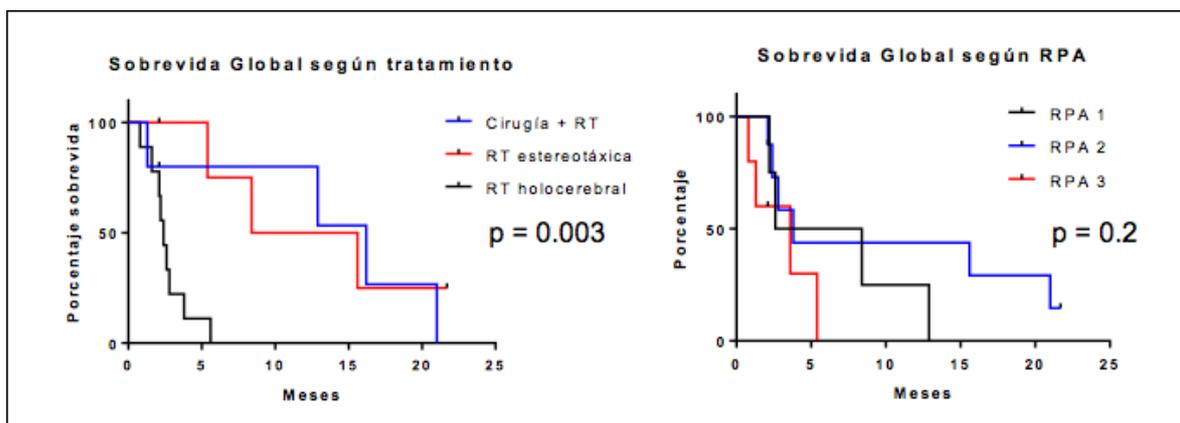


FIGURA 2 Curvas de Kaplan Meier para la sobrevida libre de progresión y sobrevida global según tratamiento y RPA



Referencias

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008- cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer <http://globocan.iarc.fr2010> [
2. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(4):465-74.
3. Cascino TL, Leavengood JM, Kemeny N, Posner JB. Brain metastases from colon cancer. *J Neurooncol.* 1983;1(3):203-9.
4. Jung M, Ahn JB, Chang JH, Suh CO, Hong S, Roh JK, et al. Brain metastases from colorectal carcinoma: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 2011;101(1):49-55.
5. 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(11):2505-12.
6. 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.
7. Esmailzadeh M, Majlesara A, Faridar A, Hafezi M, Hong B, Esmailnia-Shirvani H, et al. Brain metastasis from gastrointestinal cancers: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2014;68(7):890-9.

8. Jung YH, Choi HS, Cheon YK, Moon JH, Cho YD, Chang AR, et al. [An experience of cyberknife treatment in patients with advanced pancreaticobiliary malignancy]. [Korean]. The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi. 2011;58(5):264-9.
9. Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. Cancer. 2011;117(16):3630-40.
10. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010;96(1):33-43.
11. Bhangoo SS, Linskey ME, Kalkanis SN, (AANS) AAoNS, (CNS) CoNS. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases. Neurosurg Clin N Am. 2011;22(1):97-104, viii.
12. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):745-51.
13. Kye BH, Kim HJ, Kang WK, Cho HM, Hong YK, Oh ST. Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients. Colorectal Dis. 2012;14(7):e378-85.
14. Magni E, Santoro L, Ravenda PS, Leonardi MC, Bonomo G, Monfardini L, et al. Brain metastases from colorectal cancer: main clinical factors conditioning outcome. Int J Colorectal Dis. 2014;29(2):201-8.
15. Gu XD, Cai YT, Zhou YM, Li ZY, Xiang JB, Chen ZY. Prognostic factors and multidisciplinary treatment modalities for brain metastases from colorectal cancer: analysis of 93 patients. BMC Cancer. 2015;15:902.
16. Sun Z, Sun Y, Tan L, He J, Li X, She C, et al. [Clinical features and prognostic factors of brain metastasis from colorectal cancer]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2016;38(1):63-8.
17. Noura S, Ohue M, Shingai T, Fujiwara A, Imada S, Sueda T, et al. Brain metastasis from colorectal cancer: prognostic factors and survival. J Surg Oncol. 2012;106(2):144-8.
18. Bartelt S, Momm F, Weissenberger C, Lutterbach J. Patients with brain metastases from gastrointestinal tract cancer treated with whole brain radiation therapy: prognostic factors and survival. World J Gastroenterol. 2004;10(22):3345-8.

19. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1001-6.
20. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF, Zaki BI, Suriawinata AA, Ripple GH, et al. Brain metastases from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8(2):100-5.
21. Zang YW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY. Brain metastases from colorectal cancer: microenvironment and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2012;13(12):15784-800.