

Actualización acerca de carcinomatosis meníngea. Revisión de la literatura.

Tabernero Rico, RD.

Licenciado Especialista Sanitario de Radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Sebastiá Morant J.

Licenciado Especialista Sanitario de Nefrología. Complejo asistencial de Palencia. (España).

Martín García G.

Licenciado Especialista Sanitario de Oncología. Complejo asistencial de Salamanca. Salamanca (España).

Marín Balbín J.

Licenciado Especialista Sanitario de Radiodiagnóstico. Jefe de servicio radiodiagnóstico. Complejo asistencial de Zamora. Zamora (España).

Email: rdtabernero@saludcastillayleon.es

RESUMEN

La carcinomatosis meníngea (CM) consiste en una diseminación difusa de células tumorales en el interior del líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o las leptomeninges.

Objetivos: Se pretende realizar una actualización de la carcinomatosis leptomeníngea, una complicación de las enfermedades tumorales cada vez más frecuente debido al aumento de la supervivencia experimentado por los pacientes oncológicos.

Material y método: Se realiza una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicas (PUBMED, Up-to-date, Cochrane...) con los descriptores "leptomeningeal carcinomatosis", para conseguir una cantidad de datos suficiente para nuestro trabajo.

Resultados: Las células tumorales pueden invadir las meninges mediante distintos mecanismos: por contigüidad, vía hematogena, perineural y diseminación vascular desde la médula ósea del cráneo, (menos frecuente).

La CM en caso de tumores sólidos se presenta frecuentemente en unos estadios avanzados de la enfermedad y asociada en muchos casos a metástasis

cerebrales y a la resección quirúrgica de éstas, sobre todo de lesiones de fosa craneal posterior, condicionando riesgo de desarrollo de leptomenigitis (LM) y progresión sistémica de la enfermedad.

El diagnóstico temprano es difícil y el manejo terapéutico supone un reto para el Oncólogo. La supervivencia media sin tratamiento en estos casos es muy corta (de cuatro a seis semanas).

Conclusiones: La CM es una de las complicaciones más graves del paciente con cáncer.

La detección temprana de metástasis leptomeníngeas, no sólo es crucial para el pronóstico en general, sino que permite iniciar cuanto antes el tratamiento adecuado para preservar la función neurológica.

Las pruebas de imagen juegan un papel clave en el diagnóstico y tratamiento de las metástasis leptomeníngeas, ya que a menudo proporcionan el primer indicio de la presencia de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Carcinomatosis meníngea. Oncología.
Neuroradiología. Tumores cerebrales.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN

El 5-10 % de los pacientes con cáncer desarrollan carcinomatosis leptomeníngea¹⁻⁵. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años debido a la mayor longevidad de los pacientes con cáncer sistémico.

Puede presentarse en prácticamente cualquier tipo de cáncer, aunque con más frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas: linfomas (linfoma no Hodgking; 7 al 15%), leucemias (leucemia linfoblástica aguda, 5 al 15%) y en 1 a 2 % en pacientes con tumores cerebrales primarios^{2,5}.

También se han descrito en tumores sólidos menos frecuentes como los de células germinales, del tracto gastrointestinal, sarcomas y carcinomas epidermoides⁶.

En ocasiones puede ser la primera manifestación del mismo (hasta en el 20 % de los casos)⁷.

La carcinomatosis meníngea (CM) en caso de tumores sólidos se presenta frecuentemente en unos estadios avanzados de la enfermedad y asociada en muchos casos a metástasis cerebrales y a la resección quirúrgica de las metástasis en el cerebro, sobre todo de lesiones de fosa craneal posterior, condicionando un riesgo de desarrollo de leptomeningitis y progresión sistémica de la enfermedad^{5,8}.

Las células neoplásicas pueden diseminarse por las leptomeninges por distintos mecanismos: contigüidad, vía hematógena, perineural, diseminación vascular desde médula ósea del cráneo. Una vez el tumor alcanza las leptomeninges hay una diseminación multifocal o difusa facilitada por el LCR. Con preferencia, las zonas leptomeníngeas de depósito neoplásico son las cisternas basales, la cisura de Silvio, la región hipocámpica y la cola de caballo donde se reduce el flujo de LCR^{7,9}.

DIAGNÓSTICO

La evaluación comienza con una cuidadosa historia clínica, en busca de las quejas que sugieran afectación multifocal. Además, el examen neurológico revela a menudo resultados no sugeridos en la historia.

El diagnóstico de CM es claro en el paciente con cáncer avanzado, con signos y síntomas multifocales, hallazgos típicos de imagen y con citología positiva del LCR.

Las pruebas de imagen son de gran ayuda, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Tienen sus ventajas e inconvenientes:

La tomografía computarizada (TC) es útil en los casos en los que el paciente se encuentre clínicamente inestable, sin diagnóstico previo o empeoramiento, por la rapidez para su realización. Se debe realizar una pasada sin contraste intravenoso (CIV), para descartar un posible foco de hemorragia causante de los síntomas, edema lesional, o componente de hidrocefalia; y otra fase post-inyección de yodado, que sería útil para descartar realces parenquimatosos o LOES de posibles focos metastásicos y realces en los espacios meníngeos, que indicaría un alto grado de sospecha del diagnóstico.

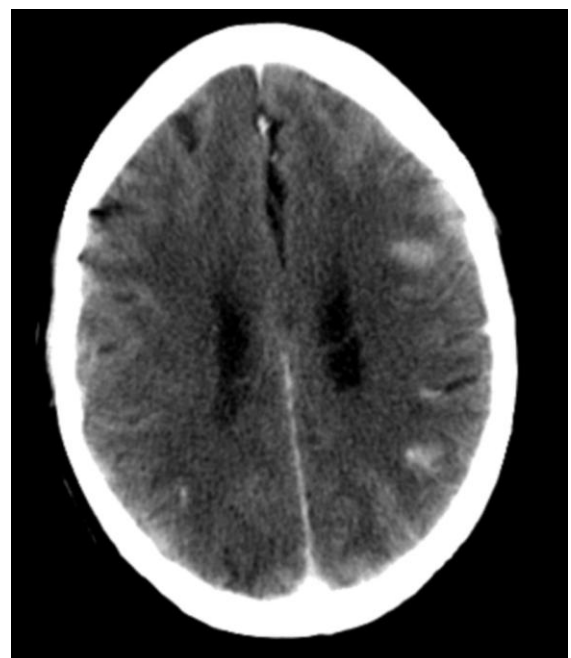


Figura 1. TC cerebral tras administración de CIV donde se muestra un realce difuso entre los surcos de la convexidad.

La resonancia magnética (RM) por su parte aporta más información acerca del parénquima cerebral, define mejor el edema perilesional y es capaz de detectar LOES cerebrales de menor tamaño, además de permitir una mejor valoración de la fosa posterior que con la TC.

La RM es importante en estos pacientes para localizar la causa de los síntomas con precisión y poder realizar un tratamiento paliativo directo a los sitios adecuados de la enfermedad.

La resonancia magnética con contraste es el estudio de elección para el diagnóstico de meningitis carcinomatosa. La aparición de la invasión dural metastásica es variable y puede describirse simplemente como un engrosamiento localizado o puede ser nodular, clásicamente lenticular o biconvexa, a menudo asemejándose al aspecto de un meningioma. Pueden aparecer como metástasis únicas o múltiples.

Puede haber realce dural difuso o afectación difusa con áreas nodulares. La ausencia de una barrera hematoencefálica efectiva explica el realce del contraste intenso y homogéneo observado en la RM. Por otra parte, la resonancia magnética del cerebro con Gadolinio es importante en el diagnóstico de metástasis simultáneas en el parénquima cerebral, lo cual tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

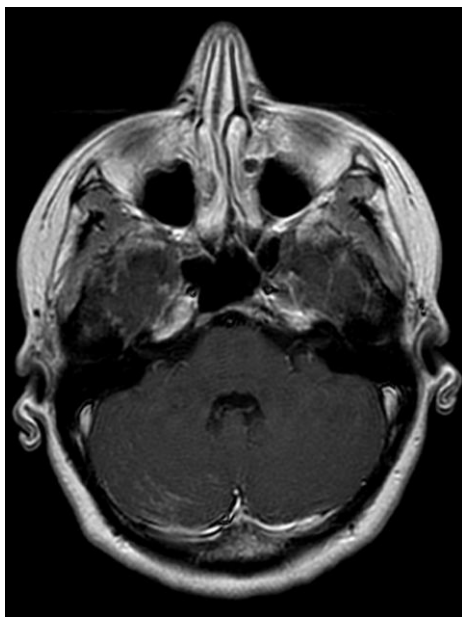


Figura 2. RM potenciada en T1 con contraste paramagnético. Obsérvese realce meníngeo entre las folias cerebelosas, más llamativo del lado derecho.



Figura 3. RM de columna lumbar potenciada en T1 +C con saturación grasa donde se observa hiperseñal de morfología nodular en el espacio meníngeo a nivel del cono medular.

La demostración definitiva de CM se basa en la verificación de células neoplásicas en el LCR. La primera punción lumbar (PL) demuestra una citología neoplásica positiva en aproximadamente el 50 % de los casos. Esta cifra aumenta hasta el 90 % si se realiza una tercera PL y en laboratorios experimentados, aunque pueden generar hasta 14 % de falsos negativos incluso después de tres muestras^{10,11}.

Los hallazgos típicos en LCR de CM incluyen una presión de apertura alta, baja concentración de glucosa, alta concentración de proteínas, pleocitosis linfocitaria, y la citología positiva para células malignas. Aunque la mayoría de los pacientes no tienen todas estas características, un análisis del LCR totalmente normal es raro.

Con el objeto de aumentar la sensibilidad del análisis del LCR se han introducido técnicas con algunos resultados esperanzadores, como la citometría de flujo. Se puede realizar una determinación de marcadores tumorales en el LCR, que ayuda en la evolución global diagnóstica y, si son positivos o elevados, facilitan el seguimiento de la respuesta al tratamiento, aunque no sustituyen a la citología¹². La tinción inmunohistoquímica de las

células en el LCR puede proporcionar diagnóstico o sugerir el sitio primario en un paciente con un tumor primario desconocido.

A pesar de estas medidas, la citología del LCR puede ser persistentemente negativa hasta en un 20 % de los pacientes con leptomeningitis clínica o radiología sugestiva. La razón para la citología negativa del LCR en estos pacientes no está clara; presumiblemente, las células malignas se adhieren a las leptomeninges en lugar de flotar en el líquido cefalorraquídeo. En estos casos, el diagnóstico puede ser hecho en el contexto clínico adecuado por neuroimagen solamente.

PRONÓSTICO

El pronóstico en pacientes con meningitis carcinomatosa es pobre, y numerosos factores pronósticos de respuesta y la supervivencia se han descrito, pero siguen siendo controvertidos.

Según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines, los pacientes se deben estratificar en "poor risk" y "good risk". El primer grupo sería el de aquellos con Karnofsky Performance Score (KPS) bajo (es decir, pobre situación funcional), focalidad neurológica severa, masa leptomeníngea, encefalopatía, y enfermedad sistémica diseminada y con escasas opciones de tratamiento. Este grupo de pacientes serían candidatos únicamente a medidas paliativas.

El resto constituirían el segundo grupo, y en éste tendrían sentido medidas terapéuticas activas, que se desarrollarán en el apartado siguiente.

Los pacientes con neoplasias hematológicas y el cáncer de mama tienen un pronóstico relativamente mejor que los afectos de otros tumores¹³. La supervivencia global (SG) para los pacientes con cáncer de mama con CM fue de siete semanas. Los factores asociados con un mejor pronóstico incluye la ausencia de la encefalopatía al momento del diagnóstico, bajo contenido de proteínas en el LCR, y tumor de mama primario no triple negativo¹⁴.

Hallazgos por imagen en RM (visualización de una línea sulcal superficial, realce cisternal o dural, hidrocefalia) han sido probados como factores de mal pronóstico^{8, 15-17}.

SUPERVIENCIA

La supervivencia de los pacientes con metástasis leptomeníngeas malignas es entre uno y dos meses sin tratamiento. Con el tratamiento paliativo, puede aumentar hasta 6-10 meses^{2, 17}.

La detección temprana de metástasis leptomeníngea, no sólo es crucial para el pronóstico en general, sino que también permite preservar la función neurológica antes de iniciar el tratamiento adecuado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la meningitis neoplásica no está estandarizado. Es importante estratificar los pacientes en categorías de bajo o alto riesgo.

Los objetivos del tratamiento incluyen estabilizar o mejorar la función neurológica, prolongar la supervivencia y si esto no es posible, paliar los síntomas.

El grupo de alto riesgo (aquellos pacientes con Karnofsky Performance Score - KPS - bajo), focalidad neurológica severa, masa leptomeníngea, encefalopatía, y enfermedad sistémica diseminada... sería candidato únicamente a medidas paliativas (radioterapia, analgésicos, corticoides, anticólvulsivantes...).

Pacientes con buen pronóstico son aquellos con un KPS de 60 o más, modesto o nulo déficit neurológico, no fijos, carga mínima de enfermedad sistémica, y/ o un cáncer. Para éstos, existen opciones razonables de tratamiento.

PRINCIPIOS GENERALES:

- El tratamiento de las metástasis leptomeníngeas en pacientes con riesgo favorable debe estar dirigida a todo el tubo neural. Si el tratamiento se limita a las zonas sintomáticas, la progresión de la enfermedad se produce inevitablemente en sitios no tratados. Una excepción es la irradiación de todo el neuroeje, que no se suele llevar a cabo debido a la toxicidad potencial de RT craneoespinal.

Los ejes sobre los que rota la terapia son: el tratamiento de la enfermedad subyacente, la quimioterapia sistémica, la quimioterapia intratecal y la radioterapia. A pesar de las distintas combinaciones, el pronóstico sigue siendo desalentador y es necesaria la búsqueda de nuevas

fórmulas, estrategias de tratamiento y fármacos que ayuden a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

- Radioterapia:

En la actualidad el papel de la radioterapia se limita a la irradiación de las zonas "bulky", es decir, aquellos implantes que están causando síntomas o que pueden interrumpir el flujo normal de la medicación administrada intratecalmente.

También en aquellas situaciones donde haya un síndrome de cola de caballo la irradiación podría utilizarse para paliar los síntomas. La radiación es dirigida a las áreas sintomáticas, incluso en ausencia de anomalías en la exploración de RM.

- Quimioterapia intratecal (IT):

A pesar de la ausencia global de beneficio con respecto a medicación intravenosa, los tratamientos intratecales son hoy por hoy la opción terapéutica preferida. La administración IT permite alcanzar unos niveles citotóxicos elevados, limitando la toxicidad sistémica.

El tratamiento intraventricular frente al intralumbar consiste en la inyección de agentes antitumorales en el LCR, ya sea directamente en el ventrículo lateral a través de un reservorio subcutáneo y el catéter ventricular (por ejemplo, un dispositivo de Ommaya) o en el saco tecal lumbar por punción lumbar (PL) Ommaya® evita la repetición de punciones lumbares, asegura una mejor distribución del fármaco por todo el espacio subaracnoideo, y es más seguro con respecto a la vía lumbar, aunque no ha demostrado ser más eficaz¹³. Es importante comprobar la correcta colocación antes del inicio de la quimioterapia, dado que la administración del fármaco en el parénquima cerebral puede causar leucoencefalopatía focal.

Los fármacos habitualmente utilizados son: metotrexate, citarabina, citarabina liposomal y tiotepa.

Citarabina liposomal es la formulación de elección en pacientes con metástasis leptomenígeas, causada por los tumores sólidos. La citarabina convencional es relativamente poco eficaz en estos pacientes, y su uso generalmente se limita a aquellos con metástasis leptomenígeas de la leucemia o el linfoma.

La quimioterapia de combinación: Las combinaciones de quimioterápico IT se han utilizado en pacientes con leptomeningitis secundaria a tumores sólidos, aunque no se ha demostrado superioridad a terapia con agente único¹⁸.

Agentes experimentales que incluyen anticuerpos monoclonales están cobrando una importancia cada vez mayor.

La eficacia limitada de los agentes actualmente disponibles IT, ha llevado a la evaluación de varias alternativas, como diaziquone (AZQ) en niños, y mafosfamida, etopósido, interferón alfa, y los Ac monoclonales en los adultos.

- Quimioterapia sistémica:

La invasión dural metastásica se encuentra fuera de la barrera hemato-encefálica, lo que probablemente explica el efecto beneficioso de la quimioterapia sistémica. Esto está en contraste con el parénquima cerebral o metástasis leptomenígea, en el que la barrera hemato-encefálica disminuye la penetración al sistema nervioso central y la eficacia de la quimioterapia sistémica.

La quimioterapia sistémica ofrece varias ventajas teóricas en comparación con la terapia IT en pacientes con metástasis leptomenígeas¹⁹.

- Se obvian los riesgos de la cirugía para la colocación de un reservorio ventricular y de los asociados a sus complicaciones.

- Los pacientes con una obstrucción al flujo normal del líquido cefalorraquídeo pueden ser tratados sin corrección de la anomalía de flujo.

- Se puede administrar una gama más amplia de agentes citotóxicos.

- La quimioterapia sistémica puede proporcionar una distribución más uniforme de las drogas y las masas "bulky" pueden responder, porque la droga es liberada por ambas vías; tanto a través del LCR como de la circulación arterial.

El tratamiento con quimioterapia sistémica en teoría podría permitir el tratamiento simultáneo de la enfermedad activa sistémica y leptomenígea. Sin embargo, la barrera hemato-encefálica es normal o está sólo parcialmente interrumpida en la enfermedad leptomenígea, por lo que los estudios de terapia sistémica se han centrado en agentes que son solubles en lípidos o que se puede administrar con seguridad a dosis altas.

La combinación de un fármaco sistémico e intratecal ofrece mejoría con respecto al medicamento sistémico sólo, aunque esto está poco estudiado²⁰.

La administración sistémica de altas dosis de metotrexato con leucovorín de rescate es la alternativa más utilizada a la quimioterapia IT.

Otros agentes: La administración de otros agentes se ha traducido en un beneficio clínico en pequeñas series o reportes de casos. Estos incluyen los siguientes:

- Capecitabina ha inducido respuestas y estabilización de la enfermedad en varios pacientes con LM de mama y cáncer de pulmón.

- Los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Hay estudios que apoyan el beneficio de estos fármacos^{20, 21}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palma JA, Fernandez-Torron R, Esteve-Belloch P, Fontes-Villalba A, Hernandez A, Fernandez-Hidalgo O, et al. Leptomeningeal carcinomatosis: Prognostic value of clinical, cerebrospinal fluid, and neuroimaging features. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(1): 19-25.
2. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. *J Neurooncol.* 1998;37(3):271-84.
3. Manterola A, Romero P, Martínez M, Domínguez MD, Villafranca E. Carcinomatosis meníngea. En: Pinillos MA, coordinador. Libro Electrónico de Temas de Urgencia [internet]. Pamplona: Servicio Navarro de Salud; 2008 [acceso 19 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/11.Oncologicas/Carcinomatosis%20meningea.pdf>
4. Ahn JH, Lee SH, Kim S, Joo J, Yoo H, Lee SH, Shin SH, Gwak HS. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg.* 2012;116(5):984-93
5. Aparicio A, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002; 2(3):225-35.
6. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol.* 2005; 23(15):3605-13.
7. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest.* 2005;23(2):145-54.
8. Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol.* 2009; 93(2):205-12.
9. Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, Cruz MR, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 ;69(6):973-80.
10. Thomas JE, Falls E, Velasco ME, Zaher A. Diagnostic value of immunocytochemistry in leptomeningeal tumor dissemination. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124(5):759-61.
11. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology.* 2010;74(18):1449-54.
12. French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas ES. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol.* 2000;23(6):369-74
13. Glantz MJ, Van Horn A, Fisher R, Chamberlain MC. Route of intracerebrospinal fluid chemotherapy administration and efficacy of therapy in neoplastic meningitis. *Cancer.* 2010. 15;116(8):1947-52.
14. Lara-Medina F, Crismatt A, Villarreal-Garza C, Alvarado-Miranda A, Flores-Hernandez L, Gonzalez-Pinedo M, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Patients with Carcinomatous Meningitis Secondary to Breast Cancer. *Breast J.* 2012; 18(3):233-41.
15. Yousem DM, Patrone PM, Grossman RI. Leptomeningeal metastases: MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14(2):255-61.
16. Wang R, Mao M. [Manifestation and diagnostic value of MR imaging in meningeal carcinomatosis]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1998; 20(6):443-4. Chino.
17. Singh SK, Agris JM, Leeds NE, Ginsberg LE. Intracranial leptomeningeal metastases: comparison of depiction at FLAIR and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2000;217 (1): 50-3.
18. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33(12):608-12.
19. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, Saris S, et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol.* 1998; 16(4):1561-7.

20. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer*. 2009; 65(1):80-4.
21. Clarke JL, Pao W, Wu N, Miller VA, Lassman AB. High dose weekly erlotinib achieves therapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer. *J Neurooncol*. 2010; 99(2):283-6.