



Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



NOTA CLÍNICA

Carcinomatosis meníngea: distintos casos con los mismos resultados

Jose Ramon Rodríguez Mowbray, Raquel Macías Montero* y Jacobo Gomez-Ulla Astray

Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Recibido el 17 de agosto de 2011; aceptado el 30 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Carcinomatosis meníngea;
Cuidados paliativos;
Terapéutica

KEYWORDS

Meningeal carcinomatosis;
Palliative care;
Therapeutics

Resumen

Introducción: La carcinomatosis meníngea se observa en un 5% de los enfermos con cáncer. Es más habitual en procesos hematológicos que en tumores sólidos, y de estos el que con más frecuencia lo desarrolla es el carcinoma lobulillar infiltrante de mama.

Casos clínicos: Exponemos 3 casos clínicos de pacientes con carcinomatosis meníngea en los que se realizó una estrategia terapéutica diferente que evolucionó con el mismo resultado.

Discusión: Para llegar al diagnóstico son fundamentales una anamnesis y exploración clínica meticulosas. Entre las pruebas complementarias más rentables destacan: la resonancia magnética (RMN) (con una sensibilidad del 40-50%), la citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el estudio del flujo del LCR mediante cisternograma con radionucleóticos.

Los tratamientos están encaminados a la paliación de síntomas, mejorar la función neurológica del paciente y prolongar la supervivencia.

Existen distintos manejos de esta complicación neurológica sin que ninguno de ellos haya demostrado ningún beneficio sobre los otros.

© 2011 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Leptomeningeal metastases (carcinomatous meningitis): Different cases with the same results

Abstract

Intoduction: Carcinomatous meningitis is observed in 5% of the patients with cancer. This complication is more frequent in hematological processes that in solid tumors, and of theses infiltrating lobular breast cancer is the most common.

Clinical cases: We present three different clinical cases of leptomeningeal metastases with different management, but obtaining the same results.

Discussion: A meticulous anamnesis and clinical examination is essential to arrive at a diagnosis. Of the diagnostic tests, nuclear magnetic resonance has a sensitivity of 40-50%, the cytology

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel.macias.m@terra.es (R. Macías Montero).

of the cerebrospinal fluid (CSF) is essential for a differential diagnosis (particular infectious diseases) and finally the study of the CSF flow by radionuclide cisternogram to confirm the diagnosis.

The treatments are directed at the relief of the symptoms, improving the neurological function and to prolong the survival.

There are different ways to manage this neurological complication with none of them showing any benefit over the others.

© 2011 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La carcinomatosis meníngea es la infiltración tumoral sólida de estructuras leptomeníngeas (piamadre y subaracnoides) que envuelven las estructuras del sistema nervioso central^{1,2} (SNC).

La incidencia es del 5% en los pacientes con cáncer, aunque se estima (según las necropsias realizadas) que su frecuencia es aún mayor, aproximadamente un 20%³.

El desarrollo de esta complicación puede ocurrir por diferentes mecanismos etiopatogénicos: por contaminación a partir de la resección de metástasis cerebrales, por vía hematógena desde los vasos aracnoides de los plexos coroides o por vía retrógrada, por extensión tumoral desde los nervios periféricos.

Una anamnesis y exploración clínica exhaustivas son necesarias para realizar un correcto diagnóstico, apoyándose en pruebas complementarias, entre las cuales la resonancia magnética es la más sensible, y la determinación citológica la más específica⁴.

Es fundamental el control de los síntomas más llamativos y persistentes del proceso. En su infausta evolución es imprescindible controlar las necesidades funcionales del paciente así como el control óptimo de los síntomas. Se trata de una entidad grave y multisistémica con gran componente incapacitante que precisa a su vez de un buen soporte sociofamiliar así como del control de necesidades emocionales^{5,6}.

A continuación se exponen 3 casos clínicos de distinto origen tumoral primario, que presentan como complicación una carcinomatosis meníngea, que son tratados de diferente manera, obteniéndose al final el mismo resultado.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 57 años con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) y tromboembolismo de pulmón en el año 2004.

Diagnosticada de cáncer de mama localmente avanzado en el 2007, realizó tratamiento quimioterápico neoadyuvante desde febrero hasta julio. Posteriormente fue intervenida mediante mastectomía y linfadenectomía. La anatomía patológica describía tipo ductal infiltrante con grado de diferenciación histológica moderado (GII), pN3a.

La inmunohistoquímica destacaba positividad para receptores hormonales (RE+ 99%, RP + 80%) y HER2 negativo.

Realizó tratamiento con inhibidores de aromatasa con intención adyuvante.

En diciembre del 2008 se detectaron metástasis óseas, y comenzó tratamiento con bifosfonatos endovenosos manteniendo KPS 100.

Seis meses después presentó hemiparesia, inestabilidad de la marcha y mareos.

En la resonancia magnética de cráneo se observaba captación a nivel de las cisternas perimesencefálicas con engrosamiento del seno cavernoso izquierdo. Además existía una captación nodular en la cisura interhemisférica compatible con diseminación leptomeníngea.

La RNM de columna informaba de lesiones focales en T2 y alteración de la señal de la columna en T1 compatible con infiltración metastásica difusa de médula ósea.

La citología de LCR fue positiva para células neoplásicas.

Tras la confirmación de carcinomatosis meníngea en común acuerdo con la paciente, se decidió la colocación de un reservorio intratecal para la administración de metotrexato. La técnica se complicó con la obstrucción del catéter lo que obligó al drenaje mediante derivación externa.

Tres días después se produjo un deterioro del nivel de conciencia secundario a hidrocefalia que fue tratado con sustitución del drenaje. Ante el empeoramiento agudo de la paciente se procede al seguimiento conjunto con equipo de cuidados paliativos, para el control sintomático y emocional de la paciente.

Cuarenta y ocho horas después la enferma presentó un cuadro de neumonía por aspiración y falleció tras sedación en la agonía en medio hospitalario.

Caso 2

Paciente varón de 36 años de edad con antecedentes de Nevus de Spitz intervenido hace 12 meses.

En abril de 2008 fue diagnosticado de melanoma con metástasis en vejiga y ganglio centinela positivo a nivel axilar y en mamaria interna.

Se realizó linfadenectomía de las metástasis ganglionares y del implante vesical mediante resección transuretral (RTU).

Una vez completado el estudio de extensión mediante PET-TC, que fue negativo, comenzó tratamiento «adyuvante» con interferón a altas dosis.

Tras completar la inducción con la dosis endovenosa comenzó tratamiento subcutáneo según protocolo habitual.

En octubre del 2008 comenzó a tener síntomas vertiginosos, por lo que se le realizó una RMN que mostraba una

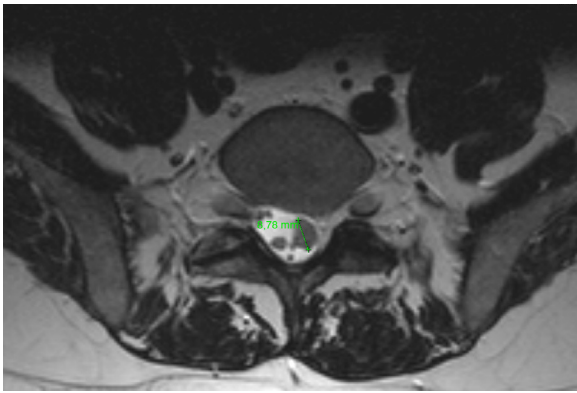


Figura 1 RMN donde se observa metástasis supratentorial y en ambos conductos auditivos internos.

metástasis supratentorial y en ambos conductos auditivos internos (fig. 1).

Se completó el estudio con RMN de columna lumbar que detectó imagen compatible con afectación leptomeníngea a nivel de la cola de caballo. Ante la nueva situación se inició tratamiento con temozolamida (150 mg x 5 días en ciclos cada 21 días), además se realizó tratamiento con radioterapia holocraneal y radiocirugía sobre las lesiones descritas en ambos conductos auditivos internos y sobre la lesión supratentorial.

El paciente experimentó 3 meses después del diagnóstico, un deterioro cognitivo severo y un cuadro agudo de desorientación temporo-espacial y agitación psicomotriz que requirió ingreso en la unidad de cuidados paliativos donde se detectó un delirium de probable origen multifactorial que le provocó agitación psicomotriz y quejido continuo. Presentaba una limitación funcional grave y xerostomía moderada. En los siguientes días se procedió a una sedación escalonada falleciendo días después.

Caso 3

Paciente de 40 años diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón estadio IV (metástasis óseas) en agosto del 2006, que realizó varias líneas de tratamiento quimioterápico hasta agosto del 2009. En ese momento se observó progresión de la enfermedad oncológica a nivel cerebral, por lo que se instauró tratamiento con temozolamida y radioterapia holocraneal.

En octubre de ese mismo año comenzó a presentar debilidad de miembros inferiores y deterioro neurológico progresivo, detectándose por RMN signos de compresión medular e infiltración leptomeníngea. Asimismo, en dicha RMN se apreciaban imágenes sugestivas de metástasis blásticas en S1 y S2, palas ilíacas y cuerpos vertebrales de D11, D12, L3, L4 y pequeños nódulos metastásicos a lo largo de las raíces de la cola de caballo, hipointensos, todo ello compatible con carcinomatosis leptomeníngea (fig. 2).

Tras realizar tratamiento con radioterapia sobre la columna, sin alcanzar respuesta clínica, el enfermo sufrió un agravamiento de su situación.

Se procede al ingreso para abordaje integral por equipo de cuidados paliativos ante clínica de estupor y mioclonías difusas en las cuatro extremidades. El paciente se



Figura 2 RMN: signos de compresión medular e infiltración leptomeníngea, donde se describen imágenes sugestivas de metástasis blásticas en S1 y S2, palas ilíacas y cuerpos vertebrales de D11, D12, L3 y L4. Pequeños nódulos metastásicos a lo largo de las raíces de la cola de caballo (flecha), hipointensos, compatible con carcinomatosis leptomeníngea.

encontraba en situación de delirium mixto con limitación funcional severa, retención aguda de orina y deterioro grave del nivel de alerta con imposibilidad para la deglución.

Existía una sobrecarga emocional de la cuidadora principal con riesgo de claudicación familiar. Tras 24 h del ingreso, el paciente fallece por un cuadro de fracaso multiorgánico, y se inicia protocolo de duelo.

Discusión

El diagnóstico de carcinomatosis meníngea es relativamente sencillo de realizar con pruebas de imagen (RMN), en el caso de pacientes con enfermedad oncológica avanzada con clínica neurológica acompañante. El diagnóstico se confirma con la citología del LCR⁷⁻⁹.

Entre los síntomas más habituales secundarios a esta complicación destacan: la hidrocefalia, que se manifiesta por cefaleas, mareos y vómitos; por afectación de pares craneales y raíces espinales (radiculopatías lumbosacras), síndrome confusional, crisis epilépticas y trastornos en la marcha, entre otros. Es importante descartar otros procesos que pudieran enmascarar el cuadro y hacer un correcto diagnóstico diferencial que incluya la patología infecciosa, las secuelas posradioterapia, los fenómenos autoinmunes y la yatrogenia por medicamentos.

Los 3 casos expuestos son pacientes en estadios avanzados de su enfermedad oncológica, que tras realizar tratamiento quimioterápico específico, presentaron clínica neurológica florida, así como la clínica típica que resulta más incapacitante para el enfermo como es la hipertensión craneal. Para el tratamiento de la misma se utiliza la administración de corticoides (dexametasona).

Tabla 1 Categorías de riesgo en pacientes con metástasis leptomeningeas

Alto riesgo	Bajo riesgo
KPS < 60	KPS > 60
Déficits múltiples, fijos neurológicos	Mínimo o ningunos déficits fijos neurológicos
Proceso oncológico en estadio avanzado, con escasas opciones óptimas de tratamiento	Tratamiento sistémico eficaz del tumor
Encefalopatía o enfermedad global CNS	

La obstrucción al flujo de LCR que condiciona hipertensión craneal puede tratarse también con radioterapia, su limitación puede venir condicionada por sus efectos secundarios (mucositis, mielosupresión o leucoencefalopatía)¹⁰.

El pronóstico de esta complicación está íntimamente relacionado con el índice de *Karnofsky* del paciente (tabla 1), con la duración de los síntomas antes del tratamiento, así como del déficit neurológico que presente, por lo que en los 3 casos presentados partimos de un balance negativo en cuanto a sus factores pronósticos¹¹.

En cada uno de ellos se planteó el tratamiento que se ajustaba mejor, tanto al «*status performance*», como a la situación clínica que presentaban, edad, déficit cognitivos... que marcan la supervivencia media esperada, basada en la última evidencia científica³.

El principal tratamiento es la quimioterapia intratecal (reservorio Omayá), aunque en la literatura publicada no está claro el beneficio en comparación con terapias sistémicas.

Entre las ventajas del catéter destaca el hecho de evitar las dificultades que puede haber en la punción lumbar, con las características sintomáticas de estos pacientes, así como las propias de la técnica de punción lumbar y la extravasación al espacio epidural o subdural. Así mismo, mejora la distribución en todas las convexidades¹².

El fármaco más usado es el metotrexate (10-12 mg 2 veces por semana durante 4 semanas), que podría mantenerse si hay respuesta con intervalos más prolongados de tiempo¹³. Se recomienda añadir leucovorin oral para minimizar los efectos secundarios. Otra opción terapéutica es la citarabina liposomal a dosis de 50 mg cada 2 semanas¹⁴⁻¹⁷.

En cuanto a la quimioterapia sistémica, el esquema más utilizado es el metotrexate con leucovorin aunque hay que destacar que se trata de un esquema muy tóxico. Otros agentes utilizados son la capecitabina, trastuzumab, inhibidores de la tirosinquinasa (erlotinib, lapatinib o gefitinib), etopósido, temozolamida, IL-2.

En todas las series estudiadas de pacientes con infiltración meníngea de tumores sólidos se observó una supervivencia media de 3-4 meses, con diferencias según la estirpe tumoral. La de mejor pronóstico fue la secundaria a cáncer de mama y la de peor, las derivadas de tumores cerebrales.

Los pacientes que presentan un KPS bajo, con clínica florida acompañante, en un estadio avanzado de su enfermedad oncológica que limita opciones terapéuticas,

tienen un pobre pronóstico a pesar de tratamiento quimioterápico.

En estos casos el régimen de cuidados paliativos incluye la utilización de analgesia para el dolor persistente, la utilización de corticoides, anticonvulsivantes en pacientes con crisis comiciales, no de forma profiláctica, y la radioterapia para mejoras síntomas focales¹⁸⁻²⁰.

Actualmente, siguen quedando aspectos importantes de la práctica clínica por aclarar. Entre ellas, la determinación de las pruebas diagnósticas más adecuadas a cada caso para conseguir un diagnóstico lo más precoz posible así como el tratamiento óptimo en función del tumor primario. Planteándonos el control precoz, tanto sintomático como emocional, por parte de los equipos de cuidados paliativos como la opción terapéutica más eficiente ante el mal pronóstico que presenta el cuadro.

Bibliografía

1. Kountourakis P, Ardavanis A. Review: Visual and Hearing Loss Due to Colorectal Meningeal Carcinomatosis: A Case-based Review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8:567-8.
2. Li K, Zhang G, Zhao J, Wang X, Li Y, Hu Y. Vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotides inhibit leptomeningeal metastasis in vivo. *Med Oncol*. 2011;28:1122-6.
3. de Angelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol*. 1998;38:245-52.
4. Liu J, Jia H, Yang Y, Dai W, Su X, Zhao G. Cerebrospinal fluid cytology and clinical analysis of 34 cases with leptomeningeal carcinomatosis. *J Int Med Res*. 2009;37:1913-20.
5. Shapiro WR, Johanson CE, Boogerd W. Treatment modalities for leptomeningeal metastases. *Semin Oncol*. 2009;36:46-54.
6. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist*. 2008 Sep;13:967-77.
7. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol*. 2010;11:871-9.
8. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer*. 2004;40:2726-33.
9. Bidard FC, Guillaume MN, Gauthier H, Cottu PH, Diéras V, Pierga JY. Meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing breast cancers. *J Neurooncol*. 2009;93:287-8.
10. Feyer P, Sautter-Bühl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, et al., Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol*. 2010;186:63-9.
11. Saitoh J, Saito Y, Kazumoto T, Kudo S, Ichikawa A, Hayase N, et al. Therapeutic effect of linac-based stereotactic radiotherapy with a micro-multileaf collimator for the treatment of patients with brain metastases from lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:119-24.
12. Boskovitz A, McLendon RE, Okamura T, Sampson JH, Bigner DD, Zalutsky MR. Treatment of HER2-positive breast carcinomatous meningitis with intrathecal administration of alpha-particle-emitting (211) At-labeled trastuzumab. *Nucl Med Biol*. 2009;36:659-69.
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;116:1947-52.
14. Ayuga Loro F, Jiménez Caballero PE, Martínez Barbeito MB, Cruz Mora MA. [Trastuzumab's association with cerebral metastases

- and meningeal carcinomatosis in a patient with HER2-positive breast cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:279–80.
15. Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM. The imaging and neuropathological effects of Bevacizumab (Avastin) in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *J Neurooncol*. 2010;96:375–84.
 16. Silvestris N, di Palma T, Rabitti C, Pericoli MN, Pisani L, D'Aprile M. Rapidly progressive coma in leptomeningeal carcinomatosis from undiagnosed bronchioloalveolar carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:65–6.
 17. Gaviani P, Silvani A, Corsini E, Erbetta A, Salmaggi A. Neoplastic meningitis from breast carcinoma with complete response to liposomal cytarabine: case report. *Neurol Sci*. 2009;30:251–4.
 18. Yamauchi N, Sameshima H, Osato K, Fukushima K, Sato Y, Ikenoue T. Carcinomatous meningitis from adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:444–7.
 19. Oh SY, Lee SJ, Lee J, Lee S, Kim SH, Kwon HC, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5086–90.
 20. Ackermann R, Semmler A, Maurer GD, Hattingen E, Fornoff F, Steinbach JP, et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites. *J Neurooncol*. 2010;97:425–7.