

CARCINOMATOSIS MENINGEA EN PACIENTES CON CÁNCERES GINECOLÓGICOS

Manuela Uribe¹, Guillermo Cassanello¹, Pablo Capellino¹, Romina Crivelli¹, Marcelo Guagnini²

ABSTRACT

Introduction: Leptomeningeal carcinomatosis is defined as malignant infiltration of the pia matter and arachnoid membrane. Leukaemias and lymphomas, lung, breast cancer and melanoma are the primary tumours commonly associated with leptomeningeal carcinomatosis. Diagnosis is based on compatible symptoms and signs, cytological evidence of malignancy in the cerebrospinal fluid, and neuroimaging studies. Treatment is largely palliative (median survival 2-4 months). Available treatment options include focal radiation therapy to CNS sites of bulky, intrathecal cytotoxic therapy and systemic chemotherapy. No evidence of superiority of intrathecal treatment compared with best palliative care (including radiation therapy and systemic treatment) is available from clinical trials. Objective: To describe five patients with carcinomatous meningitis associated to gynecological and breast cancers, diagnosed in our institution between 2005-2009.

Conclusion: The median survival of solid tumour carcinomatous meningitis is approximately 2-3 months, and patients with breast cancer have the longest survival. Currently treatments are radiotherapy to part or all of the neuraxis with either intrathecal or intravenous chemotherapy but the relative contribution of these modalities to survival or quality of life is low, as in the patients described.

OBJETIVOS

Descripción de casos de carcinomatosis meníngea asociados a cánceres genitómamarios diagnosticados en nuestra institución, desde el 2005 hasta 2009.

INTRODUCCIÓN

El cáncer que se origina fuera del SNC puede hacer metástasis a nivel de cualquier estructura intracraneal, incluyendo las membranas que cubren el cerebro. Estas son: duramadre, aracnoides y piamadre. El espacio situado entre aracnoides y piamadre, llamado espacio subaracnoideo, contiene LCR y arterias que irrigan el parénquima cerebral. La afeción tumoral de las leptomeninges se asocia a diseminación de células malignas en todo el espacio subaracnoideo, produciendo signos y síntomas debido a infiltración multifocal (efecto de masa, inflamación asociada a invasión de leptomeninges, oclusión de LCR).

Manifestaciones clínicas

Aunque los pacientes pueden referir un solo síntoma, el estudio neurológico cuidadosamente revisado, suele mostrar varios signos adicionales de disfunción.

Ejemplos de sintomatología asociada a carcinomatosis meníngea:

- Signos meníngeos como rigidez de nuca;
- Hidrocefalia con aumento de la presión intracraneal, con cefaleas, náuseas, vómitos, mareos (presentes en el 50% de los pacientes);
- Signos y síntomas focales como convulsiones,

hemiparesia, afeción del campo visual²;

- Diplopía (síntoma más comúnmente hallado)⁴;
- Otros como dolor radicular, parálisis, incontinencia o retención de orina, asimetría en reflejos profundos.

Incidencia:

- 12- 34% cáncer de mama
- 10- 26% cáncer de pulmón
- 17- 25% melanoma
- 4- 16% cáncer gastrointestinal
- Otros

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento incluyen la paliación de los síntomas, mejorar o estabilizar la función neurológica, y la prolongación de la supervivencia.

El pronóstico varía considerablemente dependiendo del tipo de tumor y la extensión de la enfermedad neurológica y sistémica. Estos factores pueden ayudar para determinar el enfoque terapéutico adecuado para cada paciente individual.

El régimen paliativo puede incluir radioterapia, analgésicos, corticoides y anticonvulsivos en presencia de convulsiones. La derivación ventrículo peritoneal se puede utilizar cuando hay síntomas derivados del aumento de la presión intracraneal, si esta no puede controlarse con Dexametasona. Las complicaciones de esta terapia además de la morbilidad perioperatoria incluyen infecciones, fracaso del método y siembra del tumor dentro de la cavidad abdominal.

La citología del LCR y la RMI son utilizados para diagnóstico (fig. 1 a 4)³.

La RMI puede detectar lesiones focales o realce de membranas cerebrales al contraste. Es más sensible que

¹ Sección de Oncología Genitómamaria. Hospital Privado de Comunidad. ²Servicio de Patología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM). Mar del Plata. Argentina.

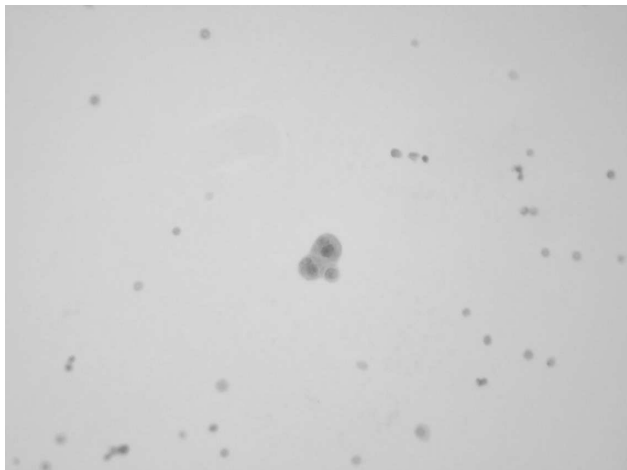


Figura 1. Citología

una sola muestra de citología del LCR, pero menos específica. Ayuda para realizar diagnósticos diferenciales con otras causas que generan la misma sintomatología⁵.

La citología del LCR es un componente importante para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento, aunque la ausencia de células malignas no garantiza la resolución de malignidad previamente documentada por RMI o punción previa⁶.

Se encuentra aumento de las proteínas en el líquido de punción (80%), aumento de la presión de apertura, pleocitosis linfocítica, citología positiva para células neoplásicas y disminución de la glucosa (30%). En el 20% de los casos la citología resultara negativa⁷.

La quimioterapia intratecal es la base del tratamiento aunque su eficacia es limitada y su superioridad con el método sistémico no se ha establecido. Actualmente tres

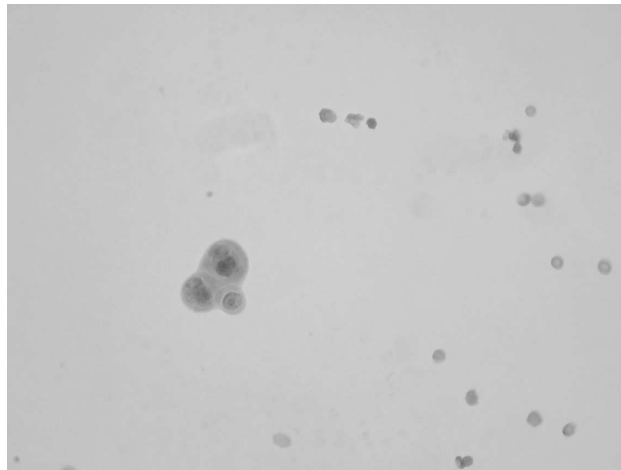


Figura 2. Citología

medicamentos son los utilizados: Metotrexato, Citarabina y Tiotepa. Esta última no se encuentra en el mercado. La combinación de fármacos en el tratamiento intratecal no ha sido estudiada. La quimioterapia intratecal implica la inyección de agentes antitumorales en el LCR, ya sea directamente en el ventrículo lateral a través de un reservorio subcutáneo o en el saco dural lumbar.

El Metotrexato es el agente más utilizado. Tiene una vida media de 4,5 horas, disminuyendo a niveles subterapéuticos en 4 días. El régimen de inducción estándar consiste en una dosis fija de 10- 12 mg dos veces por semana durante 4 semanas. Si no se observa respuesta, otras opciones pueden evaluarse, como extender la quimioterapia de inducción otras 4 semanas o emplear otros fármacos alternativos. Si la respuesta clínica se produce, el régimen de mantenimiento será cada 2 semanas durante varios

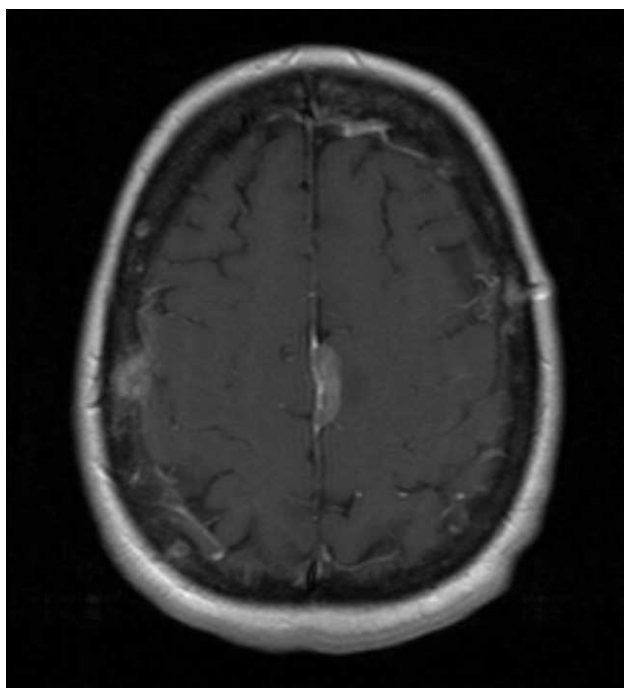


Figura 2. Resonancia magnética

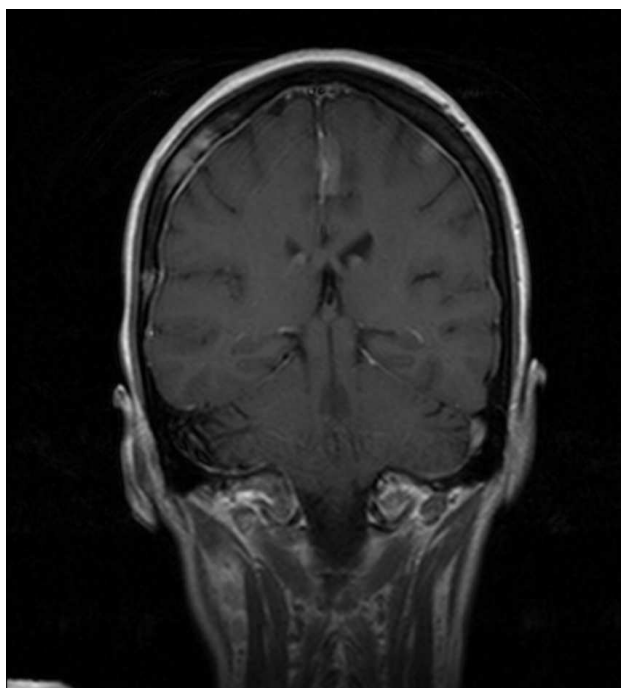


Figura 3. Resonancia magnética

meses, luego cada 2-4 meses. La duración óptima del tratamiento es incierta⁸.

El Metotrexato borra las células malignas del LCR en el 20- 61% de los casos.

La supervivencia varía de 3 a 8 meses con este tratamiento.

Para minimizar el riesgo de toxicidad sistémica se debe dar Leucovorina oral concurrente.

La Citarabina es más eficaz en pacientes con tumores sólidos. Su vida media es de 4 horas. Tiene más incidencia en producir meningitis química, por lo que se administra junto a corticoides orales.

Tiotepa es bien tolerada en el SNC, pero provoca mielosupresión sistémica. Puede ser especialmente apropiada en pacientes que no han respondido al MTX, han padecido leucoencefalopatía por MTX, o van a recibir radioterapia cerebral concurrente. Sus beneficios no han sido bien establecidos⁹.

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente de 59 años con diagnóstico de cistoadenocarcinoma moderadamente diferenciado de ovario izquierdo. Se le realizó estadificación quirúrgica, en la cual el tumor no comprometía superficie ovárica. El ovario contralateral mostró embolias carcinomatosas linfáticas, al igual que la trompa de Falopio izquierda. La derecha no presentó alteraciones. Miometrio con embolias carcinomatosas múltiples, al igual que el miocervix. El lavado peritoneal fue negativo para células neoplásicas al igual que las biopsias de peritoneo, omento y apéndice. Los ganglios pélvicos fueron positivos 1 de 3 derechos y 5 de 5 izquierdos. Para aórticos 1 de 1 con metástasis. Estadío IIIC. Realiza quimioterapia sistémica adyuvante con Carboplatino + Paclitaxel por 6 cursos. Tuvo controles sin recidivas durante un año y medio, y consultó refiriendo dolor cervical irradiado a miembros superiores, asociado a inestabilidad en la marcha y mareos. Al examen se constató nistagmo horizontal y contractura muscular. Se solicitó RMI que informó metástasis cerebrales, óseas y signos de carcinomatosis meníngea. Se realizó punción de LCR que mostró alteraciones clásicas de carcinomatosis meníngea pero sin células neoplásicas.

Realizó radioterapia y 9 cursos de quimioterapia intratecal con Metotrexate, que se suspendió por la necesidad de anticoagulación, por episodio de TVP de miembro inferior. Se realizaron estudios de imágenes posteriores en los que se observó disminución del tamaño en las metástasis cerebrales y desaparición de los signos de carcinomatosis meníngea.

Lleva 4 meses en tratamiento únicamente con corticoides. Presenta clara mejoría de la sintomatología neurológica.

Caso 2

Paciente con cáncer de mama derecha diagnosticado a los 29 años. Se realizó tumorectomía y biopsia de ganglio centinela. La histología del tumor reveló un carcinoma ductal infiltrante, de grado histológico y nuclear 1, de 2cm de diámetro tumoral máximo. Invasión vascular y perineural. Receptores de estrógeno y progesterona

positivos, HER2 negativo. Ganglio centinela negativo para células neoplásicas. Estadío I. Realizó radioterapia a mama y Tamoxifeno durante 2 años, momento en el cual se diagnosticó un tumor mamario contralateral, el cual se extrajo y se completó la cirugía con vaciamiento axilar izquierdo. Anatomía patológica informó un carcinoma ductal infiltrante, de grado histológico y nuclear 2, tamaño tumoral 2 cm. Sin necrosis, con invasión linfática aislada y perineural. Sin focos multicéntricos. Tres ganglios positivos para metástasis. Receptores hormonales negativos y HER2 negativo (triple negativo). En la estadificación se diagnosticaron metástasis óseas. Realizó quimioterapia con 4-Epirrubicina y Paclitaxel por 6 cursos y radioterapia a mama izquierda. Al finalizar se constató progresión ósea, inicia Anastrozol y Capecitabine.

Al año siguiente se diagnosticó pancitopenia por lo que se realizó biopsia de medula ósea que confirmó infiltración medular neoplásica. Se suspende Capecitabine e inicia Ixabepilona.

Al mes de tratamiento consultó por entumecimiento maxilar propagado a región cervical, dolor en miembros superiores y caderas. Comienza Filgastrin.

Dos meses después presentó cuadro de parálisis facial y deterioro marcado del estado general. La RMI informó metástasis cerebelosa única y signos de carcinomatosis meníngea (ver Imagen 1 y 2). No se realizó punción de LCR. Falleció 5 días después del diagnóstico, a los 33 años de edad.

Caso 3

Paciente a la que se le diagnosticó cáncer de mama derecha a los 44 años de edad. Se realizó mastectomía derecha y vaciamiento axilar fuera del HPC. Los receptores de estrógeno y progesterona eran positivos, con Cerb2 negativo. 2 de 12 ganglios tenían infiltración neoplásica. Realizó radioterapia y Tamoxifeno por 5 años. Estadío IIA.

Al finalizar tratamiento se realizó nueva estadificación y se diagnosticaron metástasis óseas múltiples. Realizó quimioterapia adyuvante con Paclitaxel y Pamidronato durante 6 meses. Luego continuó con Anastrozol y Pamidronato.

A los 8 meses se evidenció progresión ósea y comenzó Capecitabine y radioterapia en las zonas más afectadas, con fines paliativos.

Nueve meses más tarde consultó por disartria. Se solicitó una RMI que informó signos de carcinomatosis meníngea. Se realizó punción de LCR que no evidenció células neoplásicas.

Comenzó quimioterapia intratecal con Metotrexato por tres cursos y se suspendió por deterioro del estado general. Falleció un mes luego del diagnóstico.

Caso 4

Paciente con diagnóstico de cáncer de mama a los 58 años de edad. Se realizó tumorectomía y vaciamiento axilar. La anatomía patológica reveló un carcinoma ductal infiltrante, grado histológico y nuclear 3, tamaño tumoral 2 cm. 20 de 20 adenopatías axilares sin metástasis. Estadío I. Realizó radioterapia a mama y Tamoxifeno por 5 años.

Controles sin recidivas durante 9 años. Consultó por diplopía y parestesias en miembros inferiores. Se realiza RMI que informó imágenes compatibles con

carcinomatosis meníngea. La punción de LCR resultó positiva para células neoplásicas. En paralelo se diagnosticaron metástasis óseas y hepáticas.

Realizó tratamiento con 6 cursos de Doxorubicina y Paclitaxel endovenosa; y Metotrexate intratecal. Al momento se encuentra estable de su patología meníngea, hepática y ósea, 7 meses luego del diagnóstico.

Caso 5

Paciente de 55 años que consultó por nódulo de cuero cabelludo que al biopsiarse fue informado como metástasis de un carcinoma mamario, acompañado de cáncer de mama bilateral, metástasis óseas y carcinomatosis meníngea, confirmada por punción de LCR (ver Imagen 3 y 4).

Comenzó Metotrexato intratecal y Tamoxifeno. A los 8 cursos de quimioterapia intratecal suspendió Metotrexate y comenzó Citarabina, tras episodio de meningitis química.

A los dos años del diagnóstico presentó progresión ósea y pasó a Anastrozol. Una año más tarde, nueva progresión ósea hace que el tratamiento se rote a Fulvestran.

Un año más tarde, se evidenció nueva progresión de la enfermedad ósea y disfunción neurológica (parestesias y dolores en miembros inferiores, diplopía, disartria). Comenzó Capecitabine que se suspendió inmediatamente por intolerancia.

A 6 años de haber comenzado quimioterapia intratecal, ésta se suspendió por deterioro del estado general y comenzó tratamiento paliativo. Falleció 5 meses después, a los 61 años de edad.

CONCLUSIÓN

Se designa carcinomatosis meníngea a la invasión de las leptomeninges por células tumorales, lo que se relaciona a múltiples signos y síntomas de disfunción neurológica. Si bien su incidencia es baja, puede presentarse en pacientes con cualquier tipo de tumor sólido, siendo más frecuente su presentación en presencia de cáncer de mama.

En nuestro servicio, entre los años 2005 y 2010, se

diagnosticaron cinco casos de carcinomatosis meníngea, y luego del análisis de los mismos podemos concluir que el tratamiento sintomático mejora la calidad de vida de las pacientes, pero que el pronóstico de la enfermedad es pobre a pesar del tratamiento aplicado.

Referencias

1. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225.
2. Esteva, FJ, Soh, LT, Holmes, FA, et al. Phase II trial and pharmacokinetic evaluation of cytosine arabinoside for leptomeningeal metastases from breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:382.
3. Gutin, PH, Levi, JA, Wiernik, PH et al. Treatment of malignant meningeal disease with intrathecal thiotepa: A phase II study. *Cancer Treat Rep* 1977;61:885.
4. Cole, BF, Glantz, MJ, Jaekle, KA, et al. Quality of life adjusted survival comparison of sustained release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer* 2003;97:3053.
5. Kim, DY, Lee, KW, Yun, T, 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;33:608.
6. Van Oostenbrugge, RJ, Hopman, AHN, Arends, JW, et al. Treatment of leptomeningeal metastases evaluated by interphase cytogenetics. *J Clin Oncol* 2000;18:2053.
7. Kanaji, N, Bandoh, S, Nagamura, N, et al. Significance of an epidermal growth factor receptor mutation in cerebrospinal fluid for carcinomatous meningitis. *Intern Med* 2007;46:1651.
8. Siegal, T, Lossos, A, Pfeffer, MR. Leptomeningeal metastases: Analysis of 31 patients with sustained off therapy response following combined modality therapy. *Neurology* 1994;44:1463.
9. Grossman, DA, Finkelstein, DM, Ruckdeschel, JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin Oncol* 1993;11:561.
10. Aiello-Laws L, Rutledge DN. Management of adult patients receiving intraventricular chemotherapy for the treatment of leptomeningeal metastasis. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Jun;12(3):429-35.
11. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Management of leptomeningeal malignancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Jun;6(7):1115-25.