

nes clínicas que señalan la localización del tumor primario. Sin embargo, en el 80% al final se identificará el foco del tumor primario durante la vida. El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de metástasis cerebrales que se presentan sin un tumor primario conocido, y representa dos tercios de los casos. Entre las metástasis del cáncer de pulmón, dos tercios se deben a carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Los tumores primarios digestivos representan un 10% adicional de los casos de metástasis cerebrales. Un reciente análisis retrospectivo de 176 pacientes con masas cerebrales recién diagnosticadas concluyó que la tomografía computarizada (TC) de tórax y la resonancia magnética (RM) de cerebro, si se usaran juntas como estudios diagnósticos iniciales, habrían identificado un foco de biopsia en el 97% de los pacientes con una masa intracraneal recién detectada (Mavrikakis et al, 2005). La alta probabilidad de aparición de un cáncer de pulmón primario y el hecho de que muchos pacientes con otros tumores primarios presentan metástasis pulmonares cuando desarrollan las metástasis cerebrales, hacen que el método más rentable sea limitar los estudios radiológicos iniciales al tórax. Debido a que la mayoría de metástasis cerebrales son múltiples y a que la mayoría de pacientes con metástasis cerebrales tienen un cáncer conocido, sólo el 15% de todas las masas intracraneales solitarias en pacientes sin cáncer conocido acabarán siendo tumores metastásicos.

Fisiopatología y patología

Las metástasis cerebrales parenquimatosas suelen aparecer por diseminación hematógena, clásicamente a través de la circulación arterial. Los émbolos tumorales, al igual que todos los émbolos, tienden a alojarse en la unión gris-blanca, porque los vasos sanguíneos se estrechan en este lugar. Estos pequeños émbolos se agrandan de forma esférica, y al final desarrollan una necrosis central cuando el aporte sanguíneo es insuficiente. Suelen asociarse a edema vasogénico circundante importante, y están bien delimitados del cerebro adyacente. El tejido cerebral circundante, de función normal, se halla desplazado, y puede producirse una herniación si este desplazamiento no se trata adecuadamente.

La histopatología de las metástasis cerebrales tiene un estrecho parecido con la del tumor sistémico subyacente. Las metástasis cerebrales pueden tener un índice de marcado más alto (porcentaje de células en ciclo celular) que el tumor sistémico correspondiente, lo que indica que su velocidad de crecimiento es más rápida.

Las metástasis de ciertos tumores primarios (melanoma, coriocarcinoma y carcinoma renal) tienden a producir sangrado intratumoral. Ello puede atribuirse a la neovascularización o a que invaden los vasos sanguíneos. Las metástasis cerebrales por CPCNP también sangran ocasionalmente.

Presentaciones clínicas

Los síntomas de las metástasis cerebrales pueden aparecer hasta 20 años después de descubrirse el tumor primario, o bien pueden preceder al descubrimiento del cáncer sistémico subyacente. Esto último sucede en el cáncer de pulmón, mientras que los pacientes con cáncer de mama sistémico y melanoma pueden disfrutar de años de aparente libertad del cáncer sistémico antes de descubrirse las metástasis cerebrales.

Las manifestaciones de presentación progresan habitualmente en días a semanas, aunque algunos pacientes presentan de forma aguda crisis epilépticas o hemorragia intratumoral. La mitad de los pacientes tienen cefalea, y una tercera parte presenta cambios del estado mental. Las cefaleas son, en su mayoría, indistinguibles de la cefalea tensional (Husain y Forsyth, 2002). La cefalea «clásica» del tumor cerebral, peor

por las mañanas o que despierta al paciente, es infrecuente, y su ausencia no excluye el diagnóstico de un tumor cerebral. La cefalea en ausencia de otros síntomas es debida, más probablemente, a metástasis múltiples, más que a una sola metástasis. Con el tiempo, la cefalea de las metástasis cerebrales es progresivamente más grave, y puede ir acompañada de náuseas, vómitos y somnolencia. Otras molestias habituales de presentación son debilidad unilateral y alteraciones de la marcha. Se observan crisis epilépticas al establecer el diagnóstico en el 18% de los pacientes con metástasis cerebrales.

Los cambios del estado mental y la hemiparesia son los hallazgos más frecuentes en la exploración neurológica; cada uno se presenta aproximadamente en el 60% de los pacientes (Posner, 1995). A pesar de la frecuente aparición de un aumento de la presión intracraneal, sólo se detecta papiledema en el 10% de los pacientes.

Diagnóstico diferencial

Diversas patologías neurológicas pueden remedar las metástasis cerebrales tanto clínica como radiológicamente. Debe considerarse un tumor cerebral primario, especialmente en los pacientes con una sola masa cerebral. Ello es especialmente importante en los pacientes con cáncer de mama y un tumor de la duramadre. Abscesos, desmielinización, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad vascular cerebral y los efectos de la radiación o la quimioterapia también pueden parecer metástasis cerebrales. Aunque el síndrome clínico y los estudios de neuroimagen suelen proporcionar el diagnóstico, a veces es necesario realizar una biopsia cerebral.

Neuroimagen

Los avances en neuroimagen desde principios de la década de 1970 han hecho que el diagnóstico de las metástasis cerebrales sea relativamente fácil en casi todos los casos. La RM sin contraste es tan sensible como la TC con contraste en la detección de las metástasis cerebrales (Fig. 56F. 1). Las metástasis mayores de 1 cm de diámetro casi siempre producen una alteración en las imágenes potenciadas en T2, mientras que las menores de 0,5 cm raramente lo hacen. El uso de agentes de contraste con gadolinio mejora espectacularmente la sensibilidad de la RM, haciéndola notablemente superior a la TC realizada con contraste. La administración de dosis triples de contraste mejora más la sensibilidad de la RM. Aunque las dos dosis son equivalentes para detectar metástasis mayores de 1 cm de diámetro, los estudios con dosis triples detectan metástasis menores de 0,5 cm de diámetro con una frecuencia hasta tres veces superior (Yuh et al, 1995). La obtención de imágenes retardadas después de una dosis estándar de medios de contraste tiene una sensibilidad intermedia entre las dosis únicas y las triples de gadolinio.

La diferenciación entre pacientes con una metástasis cerebral y los que tienen múltiples metástasis tiene importantes implicaciones terapéuticas. En la era pre-RM, en aproximadamente la mitad de todos los pacientes se detectaba una única metástasis cerebral. Actualmente, en el 70-75% de los pacientes con metástasis cerebrales se observan múltiples metástasis cuando se estudian con RM. El cáncer de pulmón y el melanoma tienen más probabilidades de producir metástasis cerebrales múltiples, mientras que los cánceres de riñón, mama y colon tienden a producir metástasis únicas. Se distingue entre metástasis cerebral única y metástasis cerebral solitaria: se define una metástasis cerebral solitaria en un paciente con una única lesión cerebral sin metástasis sistémicas, mientras que la metástasis cerebral única no indica nada sobre la extensión del cáncer en otras zonas del cuerpo.

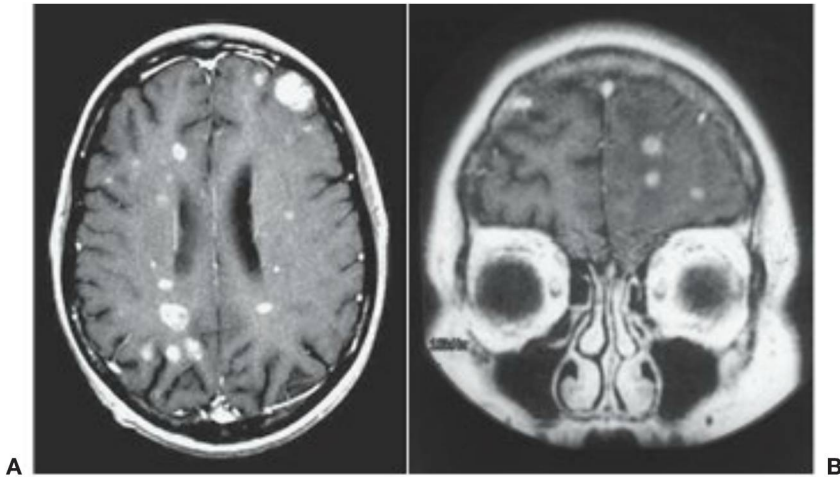


FIGURA 56F. 1 Resonancia magnética potenciada en T1: imagen axial (A) y coronal (B) del cerebro de una mujer de 58 años de edad con cáncer de mama tratada un año antes con irradiación cerebral total por metástasis cerebrales. Presenta lesiones múltiples recurrentes. Las opciones terapéuticas se limitan a quimioterapia o reirradiación.

Tratamiento

Medidas de sostén

Aunque el uso de corticoides y antiepilépticos se trata en otros capítulos, es adecuado hacer algún comentario relacionado con su uso racional en las metástasis cerebrales. Los corticoides mejoran los síntomas asociados con las metástasis cerebrales en dos tercios de los pacientes. Su empleo mejora la supervivencia mediana en pacientes por lo demás no tratados durante 1 a 2 meses. En un ensayo aleatorio controlado se examinaron dosis diferentes en pacientes con metástasis cerebrales. Estos pacientes tenían una puntuación del estado funcional de Karnofsky (Karnofsky Performance Score, KPS) inferior

o igual a 80 (Tabla 56F. 1). Todos los pacientes recibieron irradiación cerebral total estandarizada después de una semana de tratamiento con dexametasona. En la primera parte del ensayo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 8 o 16 mg diarios en dosis divididas. Los dos grupos tuvieron la misma respuesta, con una toxicidad a los corticoides ligeramente menor en el grupo de dosis bajas. Después, otros pacientes fueron asignados aleatoriamente a 4 o 16 mg diarios. En el grupo de dosis bajas, la respuesta fue ligeramente menor a los 7 días (aunque la diferencia no fue significativa) y mejor a los 28 días, con una toxicidad significativamente menor que en el grupo de dosis altas. Se concluyó que, salvo que los pacientes tengan riesgo de herniación, la dosis inicial adecuada es de 2 mg dos veces al día.

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con metástasis cerebrales presentan crisis epilépticas y necesitan tratamiento antiepiléptico estándar. Existe controversia sobre el uso de antiepilépticos profilácticos en los pacientes que no han sufrido crisis. Menos del 20% de estos pacientes presentarán crisis epilépticas más adelante durante su enfermedad, y el riesgo no parece reducirse con los antiepilépticos profilácticos. Por consiguiente, la American Academy of Neurology ha publicado una recomendación práctica en contra del uso profiláctico de antiepilépticos en los pacientes con metástasis cerebrales que no han presentado crisis (Glantz et al, 2000). Son posibles excepciones a esta pauta los pacientes con metástasis por melanoma (que pueden ser más epileptógenas por la multiplicidad o el sangrado), tumores en la corteza motora o metástasis cerebrales parenquimatosas y leptomeningeas concomitantes.

Tratamiento

Radioterapia. Los objetivos de la radioterapia son aliviar los déficits neurológicos atribuibles al tumor, reducir el volumen tumoral y prolongar la supervivencia. En cuanto al cumplimiento del primer objetivo, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes sometidos a radioterapia presentan un alivio de los síntomas, y dos tercios mantienen esta mejoría. La reducción del volumen tumoral depende del tamaño y de la radiosensibilidad de las metástasis. Con dosis estándar de irradiación cerebral total (1CT), el 37% de los pacientes con CPCP, el 35% con cáncer de mama, el 25% con cáncer de células

TABLA 56F. 1

Estado funcional de Karnofsky

KPS 100	Normal, sin molestias; sin signos de enfermedad
KPS 90	Puede hacer una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad
KPS 80	Actividad normal con esfuerzo; algún signo o síntomas de enfermedad
KPS 70	Se cuida a sí mismo; no puede realizar una actividad normal ni trabajo activo
KPS 60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender a la mayoría de sus necesidades personales
KPS 50	Requiere asistencia considerable y frecuente asistencia médica
KPS 40	Discapacitado; requiere especial atención y asistencia
KPS 30	Gravemente discapacitado; hospitalización indicada, aunque la muerte no es Inminente
KPS 20	Muy enfermo; hospitalización necesaria; tratamiento de sostén activo necesario
KPS 10	Moribundo; procesos mortales que progresan rápidamente
KPS 0	Muerte

escamosas y el 14% con adenocarcinomas no de mama logran una respuesta completa (Nieder et al, 1997). Los tumores con un volumen pretratamiento inferior a 0,5 ml tuvieron una tasa de respuesta completa del 100%, mientras que los tumores con un volumen pretratamiento superior a 10 ml tuvieron pocas probabilidades de desaparecer en el mismo estudio. Estos resultados destacan el hecho desafortunado de que la RC de las metástasis cerebrales a la ICT es la excepción, no la regla.

El Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha realizado una serie de ensayos clínicos que exploran y comparan los resultados de diferentes esquemas de dosis fraccionadas. Las pautas que oscilan entre 5 fracciones de 500 cGy y 20 fracciones de 250 cGy han dado resultados similares. Con todas las pautas, la supervivencia media con ICT es, aproximadamente, de 4 meses, y la supervivencia a un año es del 15%. Aproximadamente el 40% de los pacientes sucumben a su enfermedad intracraneal; los restantes mueren por la progresión del tumor extracraneal.

La amplia base de datos del RTOG ha permitido aplicar técnicas estadísticas, como análisis recursivos de reparto (ARR), para separar los pacientes con metástasis cerebrales tratados con ICT en diferentes clases de pronóstico según las manifestaciones clínicas de presentación. Los pacientes con metástasis cerebrales pueden clasificarse en tres clases. La clase 1 incluye pacientes con un KPS superior o igual a 70 (v. Tabla 56E1), tienen menos de 65 años de edad, el tumor primario se ha resecado o controlado con tratamiento, y no existen focos extracraneales de tumor metastásico. Estos pacientes tienen una supervivencia media de 7,1 meses. La clase 3 incluye a todos los pacientes con un KPS inferior a 70; la supervivencia media en este grupo es de sólo 2,3 meses. La clase 2 incluye a todos los pacientes que no entran en las clases 1 y 3; los pacientes de la clase 2 tienen una supervivencia media de 4,2 meses (Gaspar et al, 1997).

Los sensibilizadores a la radiación con captación selectiva del tumor prometen teóricamente aumentar la eficacia de la ICT. Un reciente ensayo clínico aleatorio de motexafin gadolinio administrado antes de cada tratamiento con radiación no mostró ninguna prolongación de la supervivencia ni del tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral intracraneal en el grupo experimental del estudio. Sin embargo, se observó una prolongación significativa del tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en los pacientes con metástasis cerebrales por CPCNP. Sin embargo, un posterior estudio en pacientes con CPCNP no consiguió confirmar el beneficio del motexafin gadolinio y de la ICT, y el futuro desarrollo del motexafin gadolinio no es seguro. El RSR13 (efapoxiral), un modificador alostérico de la hemoglobina que permite liberar más oxígeno al tejido hipóxico y, por tanto, sensibilizar las metástasis cerebrales a la radiación, ha mostrado resultados prometedores en estudios de fase II. En un ensayo de fase III de ICT más oxígeno suplementario con o sin RSR13 se halló una actividad esperanzadora en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama tratadas con el fármaco en estudio; la supervivencia global aumentó de 4,6 a 8,7 meses en estas pacientes. Actualmente, el RSR13 se está evaluando en un estudio confirmatorio de pacientes con cáncer de mama (Suh et al, 2006).

Toxicidad por radiación. Con pautas de fraccionamiento estándar la ICT se tolera bien. Los pacientes deben esperar alopecia temporal y cansancio. Ocasionalmente, se producen cefalea y náuseas, que en general mejoran con corticoides y antieméticos.

Los supervivientes a largo plazo de metástasis cerebrales tienen el riesgo de sufrir las complicaciones tardías de la ICT. De entre los pacientes sometidos a ICT por metástasis cerebrales, el 10-30% desarro-

llan deterioro cognitivo al cabo de un año si la dosis de radiación por fracción fue superior a 300 cGy (Behin y Delattre, 2002). Habitualmente, los síntomas incluyen déficit de memoria a corto plazo, abulia, marcha inestable y tenesmo vesical. La RM con frecuencia revela cambios amplios simétricos periventriculares de la sustancia blanca, denominados *leucoencefalopatía, ventriculomegalia* y, a veces, *atrofia cortical por radiación*. El cuadro clínico puede parecer una hidrocefalia de presión normal, aunque es infrecuente encontrar una respuesta positiva duradera a una derivación ventriculoperitoneal (DeAngelis et al, 1989). Debido a que el riesgo de esta complicación es mayor cuanto mayor es la fracción, muchos radiooncólogos tratan a los pacientes de buen pronóstico con 20 fracciones de 200 cGy o regímenes similares.

Irradiación craneal profiláctica. Las metástasis cerebrales son extremadamente frecuentes en el CPCP, presentándose en el 10% de los pacientes en el diagnóstico, aumentando al 20% durante el tratamiento, y al 35% en la autopsia (Jeyapalan y Henson, 2002). A los 2 años del diagnóstico, el riesgo acumulativo de metástasis cerebrales es del 47% en los pacientes con enfermedad limitada, y del 69% en los que tienen una enfermedad diseminada. Supuestamente, el cerebro es un santuario farmacológico para el tumor microscópico frente a la quimioterapia sistémica, que no penetra en la barrera hematoencefálica intacta. Ello ha llevado a realizar numerosos ensayos diseñados para probar si la irradiación craneal profiláctica (ICP) disminuiría la incidencia de recidiva cerebral y mejoraría la supervivencia en los pacientes con RC sistémica. Habitualmente, se han administrado de 24 a 36 Gy de ICT en fracciones de 2-2,5 Gy. Un metaanálisis de estos estudios indicó que la ICP reducía el riesgo de metástasis cerebrales posteriores en la mitad de los pacientes, y aumentaba ligeramente la supervivencia a los 3 años del 15,3 al 20,7% ($p = 0,01$) (Auferin et al, 1999). Sigue existiendo controversia sobre si los beneficios de la ICP compensan sus toxicidades, especialmente la leucoencefalopatía. Dos amplios ensayos aleatorios prospectivos sobre ICP no documentaron un aumento de déficits neuropsicológicos entre los receptores de ICP. Otros han argumentado que el pequeño número de supervivientes a largo plazo en estos ensayos impidió realizar una evaluación precisa del riesgo de leucoencefalopatía, y que, debido a que la ICP benefició sólo a aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, no debería considerarse como tratamiento estándar.

Cirugía. Al determinar si la cirugía es o no adecuada, las consideraciones más importantes son el estado funcional del paciente y el grado de enfermedad extracraneal. Durante décadas, los neurocirujanos resecaban las metástasis cerebrales únicas en pacientes seleccionados, y argumentaban que la intervención tenía mejores resultados, destacando especialmente una mejoría en el porcentaje de supervivientes a largo plazo que con la radioterapia sola. En 1990, un ensayo aleatorio controlado validó el abordaje quirúrgico. En este estudio, los pacientes elegibles tenían una única metástasis quirúrgicamente accesible, identificada por TC o RM con contraste. Se excluyó a los pacientes con tumores primarios muy radiosensibles. Los pacientes fueron aleatorizados a biopsia seguida de ICT (36 Gy en 12 fracciones) frente a resección y radioterapia (RT). Los pacientes sometidos a resección quirúrgica de las metástasis y RT posterior desarrollaron menos recidivas locales (20 frente a 52%) y mostraron una supervivencia significativamente mejor (40 frente a 15 semanas) en comparación con los pacientes sometidos sólo a biopsia y RT. En los pacientes sometidos a resección quirúrgica también mejoró el estado funcional y mostraron un menor riesgo de fallecimiento por causas neurológicas. El análisis multifactorial mostró que la cirugía y el in-

tervalo de tiempo más prolongado entre el diagnóstico del tumor primario y el desarrollo de metástasis cerebrales se asociaron con un aumento de la supervivencia, mientras que la enfermedad diseminada y la mayor edad se asociaron con una menor supervivencia. Por tanto, en los pacientes con una única metástasis cerebral accesible quirúrgicamente y ausencia de cáncer sistémico o controlado, la resección quirúrgica es el tratamiento estándar.

Sigue sin determinarse el papel de la ICT después de la resección de una metástasis única. En un ensayo, los pacientes con una única metástasis en la RM con gadolinio sometidos a resección completa se aleatorizaron para recibir 50,4 Gy en 28 fracciones, frente a ninguna irradiación (Patchell et al, 1998). La tasa de recidiva local o a distancia en el cerebro se redujo significativamente en el grupo de radiación (18%) en comparación con el grupo de observación (70%). Sin embargo, la supervivencia global no varió significativamente entre los dos grupos. La radiación redujo sustancialmente la tasa de mortalidad por causas neurológicas; sin embargo, los pacientes del grupo de observación que no murieron por causas neurológicas parecieron vivir más que pacientes similares del grupo de radioterapia. No se hallaron diferencias sobre el tiempo que los pacientes se mantuvieron con independencia funcional. En ausencia de un beneficio en la supervivencia de la ICT postoperatoria, su empleo debe decidirse de forma individual. Para algunos pacientes y médicos la reducción de metástasis cerebrales recurrentes y la muerte neurológica compensa los posibles efectos adversos de la radioterapia. Se está estudiando el uso de radioterapia localizada postoperatoria en el lecho tumoral más un borde, para reducir el riesgo de recidiva tumoral local.

Radiocirugía estereotáctica. Igual que la cirugía convencional, la radiocirugía estereotáctica (RCE) ha emergido como medio para aumentar el control local a largo plazo de las metástasis cerebrales. La RCE es una técnica de radiación externa que utiliza múltiples haces convergentes para administrar una dosis única alta de radiación a un volumen de tratamiento bien circunscrito radiológicamente. La RCE generalmente se administra con un bisturí de rayos gamma o un acelerador lineal modificado. Con cualquiera de las técnicas, con el uso de un marco de cabeza estereotáctico y un sistema de administración de la radiación se consigue una gran precisión, con una rápida caída de la dosis de radiación a unos milímetros de la lesión diana, evitando al cerebro sano las consecuencias potencialmente perjudiciales de las dosis altas de radiación.

Se han publicado numerosas experiencias de instituciones sobre radiocirugía para lesiones cerebrales únicas u oligometastásicas. En un resumen de las series publicadas que compara más de 2.000 pacientes tratados durante 8 años en la década de 1990, Loeffler halló que la RCE logró el control local permanente en más del 80% de los pacientes, con complicaciones en menos del 10% de los casos (principalmente, necrosis por radiación). El resultado parecía independiente del número de metástasis tratadas (Loeffler et al, 1999). La supervivencia media después de la RCE es, aproximadamente, de 9-10 meses, muy similar a la de las series quirúrgicas. El tratamiento radioquirúrgico también es eficaz en las metástasis que han recidivado después de la radioterapia fraccionada.

Un hallazgo destacado y constante entre las series de RCE es que las metástasis de tumores muy radiorresistentes, como el melanoma y el carcinoma renal, que responden muy poco a la radioterapia fraccionada, responden prácticamente tan bien a la RCE como los tumores bastante más sensibles a la radiación convencional. Sin embargo, las tasas de fracaso intracraneal sin ICT fueron del 25,8 y el 48,3% a los 3 y 6 meses, respectivamente, según un reciente ensayo de fase II

de tumores muy resistentes a la radiación realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group. Por tanto, puede ser adecuado retrasar la ICT adyuvante en algunos grupos de pacientes con tumores resistentes a la radiación, pero la evitación rutinaria de la ICT debe abordarse con criterio (Manon et al, 2005).

La RCE es útil para tratar lesiones de lugares en general quirúrgicamente inaccesibles. Las metástasis en corteza elocuente, ganglios basales, tálamo e incluso tronco encefálico pueden tratarse con un riesgo relativamente bajo. Una limitación técnica de la RCE, en comparación con la cirugía convencional, es la incapacidad de tratar metástasis superiores a 3,5 cm de diámetro medio. Otra ventaja de la cirugía es la capacidad de aliviar rápidamente el efecto masa. Aproximadamente el 7% de las metástasis tratadas con RCE aumentan transitoriamente de diámetro en la radiología, como un reflejo de la reacción a la radiación.

Según una reciente revisión basada en la evidencia de la American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (ASTRO), en pacientes seleccionados con metástasis cerebrales pequeñas (< 4 cm) (hasta 3 en número y 4 en un ensayo aleatorio), el refuerzo de radiocirugía con ICT mejora el control cerebral local en comparación con la ICT sola. De forma similar, en los pacientes con una única metástasis cerebral, el refuerzo de radiocirugía con ICT mejora la supervivencia. En pacientes seleccionados, tratados sólo con radiocirugía para metástasis cerebrales recién diagnosticadas, la supervivencia global no se alteró. Sin embargo, la omisión de la ICT inicial se asoció con un peor control cerebral local y a distancia (Mehta et al, 2005).

Una cuestión importante es si la RCE, igual que la cirugía, administrada con radiación fraccionada, mejora la supervivencia en los pacientes con metástasis cerebrales únicas. Un ensayo clínico recientemente finalizado del RTOG ha confirmado esta hipótesis por distribución aleatoria de pacientes con una a tres metástasis cerebrales a ICT con o sin radiocirugía. Los pacientes con una única metástasis cerebral obtuvieron un beneficio significativo en la supervivencia con la adición de la radiocirugía, como los pacientes menores de 50 años de edad y los que pertenecían a la clase I del ARR en análisis de partición recursivo.

También es incierto el papel de la ICT después de la radiocirugía por metástasis cerebrales. Este tema se ha examinado en dos estudios retrospectivos de cohortes. Pirzkall et al (1998) compararon los resultados en 158 pacientes tratados con radiocirugía sola, frente a 78 tratados con radiocirugía más ICT fraccionada. Todos los pacientes tenían tres o menos metástasis cerebrales. La supervivencia media global fue de 5,5 meses, sin diferencias entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la supervivencia media en pacientes sin tumor extracraneal aumentó en los pacientes tratados con las dos formas de radiación (15,4 frente a 8,3 meses, $p = 0,08$). Se observó una tendencia a un control local superior en los pacientes sometidos al tratamiento combinado. En un estudio similar más pequeño tampoco se hallaron diferencias en la supervivencia media (11 meses) o en la supervivencia libre de progresión al cabo de un año. La recaída cerebral fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con radiocirugía sola; sin embargo, aún pudieron salvarse la mayoría de pacientes con recaídas. En un estudio aleatorio prospectivo de 132 pacientes que comparaba la RCE sola con la RCE más ICT, se observó un riesgo aumentado de recidiva tumoral local (30 frente al 14%) y a distancia en el cerebro (52 frente al 18%) en los que no recibieron la ICT inicial. Sin embargo, el riesgo aumentado de fallo intracraneal no se asoció con un descenso de la supervivencia, un riesgo aumentado de muerte neurológica ni una peor actividad neurocognitiva (Aoyama et al, 2006). Por tanto, los parámetros cognitivos y de cali-

dad de vida pueden ser claves para la decisión de añadir la ICT a la RCE en los pacientes con múltiples metástasis cerebrales. Un ensayo en curso en Estados Unidos incluirá a más de 500 pacientes para comparar la ICT más RCE frente a la RCE sola, centrándose en criterios de valoración neurocognitivos.

En un ensayo aleatorio no se ha evaluado la efectividad relativa de la radiocirugía frente a la cirugía en los pacientes con metástasis cerebrales. Una revisión retrospectiva de la Mayo Clinic comparó la eficacia de la cirugía frente a la radiocirugía en el control de los tumores locales y la supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales solitarias. No se hallaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes ($p = 0,15$) entre los 74 pacientes quirúrgicos y los 23 pacientes de radiocirugía. Las tasas de supervivencia a un año de los grupos de cirugía y radiocirugía fueron del 62 y el 56%, respectivamente. Sin embargo, se halló una diferencia significativa ($p = 0,02$) en el control del tumor local. No se observaron recidivas locales en ningún paciente del grupo de radiocirugía en comparación con 19 (58%) del grupo de cirugía (O'Neill et al, 2003). Aunque los cirujanos ocasionalmente extirpan dos o incluso tres metástasis cerebrales, la cirugía generalmente se limita a lesiones únicas, mientras que las lesiones múltiples y pequeñas generalmente no son un obstáculo para la radiocirugía. La radiocirugía parece más rentable que la cirugía, aunque la cirugía alivia los síntomas del efecto masa de forma mucho más rápida y fiable que la RCE. Esto puede ayudar a reducir e interrumpir finalmente los corticoides en la población de pacientes quirúrgicos.

Opciones terapéuticas para las metástasis cerebrales recurrentes

Reirradiación. En diversas series de casos se han examinado la seguridad y la eficacia de la administración de una segunda tanda de ICT fraccionada a pacientes con metástasis cerebrales recurrentes o progresivas. En general, esta opción se considera sólo para pacientes con una respuesta buena y relativamente duradera a la tanda previa de ICT. A veces, se vuelve a irradiar todo el cerebro, pero si las metástasis no están diseminadas puede aplicarse radiación fraccionada a una porción limitada del cerebro. Los síntomas se alivian en la mayoría de los pacientes, con una duración media de 3 meses. Debido a la supervivencia generalmente limitada en estas circunstancias (supervivencia media de 4 meses), la leucoencefalopatía clínica inducida por radiación es relativamente infrecuente (Wong et al, 1996).

Quimioterapia. La idea de administrar quimioterapia a las metástasis cerebrales es atractiva. La quimioterapia sistémica podría tratar no sólo todas las metástasis cerebrales, sino que también alcanzaría a los tumores sistémicos con frecuencia presentes. Una dificultad es que la mayoría de pacientes ya han recibido tratamiento con los fármacos que son más activos para su tumor primario. En consecuencia, estos fármacos con frecuencia no son eficaces para erradicar las metástasis cerebrales. Otra complicación es la relativa impermeabilidad de la barrera hematoencefálica a muchos antineoplásicos, aunque la presencia de contraste en prácticamente todas las metástasis cerebrales indica que la barrera hematoencefálica está parcialmente afectada en las metástasis cerebrales.

Se han realizado numerosos estudios con varios regímenes antineoplásicos en tumores primarios de pulmón, mama y otros. El papel de la quimioterapia es quizá más claro en los tumores de células germinales, en los que la quimioterapia con frecuencia puede proporcionar una recuperación completa duradera. El CPCP es otro tumor re-

lativamente quimiosensible. Por desgracia, es excepcional que los pacientes con metástasis cerebrales de CPCP, melanoma y cáncer de mama tengan una respuesta radiológica o una estabilización prolongada de la enfermedad con los antineoplásicos actualmente disponibles. Este problema podría mejorar con el desarrollo de nuevos fármacos más activos. Datos preliminares sugieren que los inhibidores de la transducción de señales, como el gefitinib, erlotinib y lapatinib, pueden tener un beneficio ocasional en el tratamiento de las metástasis cerebrales de CPCNP y el cáncer de mama.

METÁSTASIS EPIDURALES DE LA MÉDULA ESPINAL

Epidemiología

La *compresión epidural de la médula espinal* (CEME) hace referencia a la compresión de la médula espinal o la cauda equina por lesiones neoplásicas externas a la duramadre espinal. Se calcula que esta complicación del cáncer sistémico afecta aproximadamente a 25.000 americanos cada año (Schiff, 2003). Aunque todos los tipos de cáncer pueden producir CEME, existe predominio de algunos tumores. Un estudio basado en la población con compresión maligna de la médula espinal en Ontario concluyó que existe una variación 40 veces mayor en la incidencia acumulativa de compresión maligna de la médula espinal entre diferentes tipos de cáncer (Loblaw et al, 2003). Así, en la mayoría de las series los cánceres de mama, pulmón y próstata representan cada uno alrededor del 20%, mientras que en el carcinoma renal, linfoma no hodgkiniano (LNH) y en el mieloma múltiple clásicamente representan el 5-10% cada uno (Schiff, 2002). El sarcoma de Ewing y el neuroblastoma son causas especialmente habituales en los niños. De todas las CEME, un 20% se produce en pacientes sin cáncer previo conocido; los tumores subyacentes característicos en este grupo son el cáncer de pulmón, el linfoma y el mieloma múltiple.

Fisiopatología y patología

La médula espinal está protegida por un anillo óseo. El anillo está formado anteriormente por los cuerpos vertebrales, y posteriormente por las láminas, pedículos y apófisis espinosas. El saco tecal se encuentra dentro de este anillo óseo. La capa más externa del saco tecal está formada por duramadre, que es continua con la duramadre craneal y se fusiona con el periostio del sacro en S2. El espacio epidural medular se sitúa entre el periostio de las vértebras óseas y la duramadre, y habitualmente contiene grasa, tejido conjuntivo y un plexo venoso. Las células tumorales generalmente afectan a los huesos vertebrales (normalmente, al cuerpo) por diseminación hematógena a través de las arterias o del plexo venoso de Batson avalvular y de baja presión. El tumor se expande gradualmente y forma una masa epidural, comprimiendo la médula espinal. El tumor sigue la vía de menor resistencia, rodeando con frecuencia a la médula espinal. Puede producirse un aplastamiento del cuerpo vertebral, exacerbando la gravedad de la compresión medular. Con menor frecuencia, el tumor primario o metastásico de la región paravertebral crece a través del agujero neural para producir una CEME. Los modelos animales indican que la desmielinización, por masas de lenta expansión, y con frecuencia reversible, y el infarto venoso desempeñan un papel en la disfunción de la médula espinal. Aproximadamente el 60% de los casos de CEME se originan en la médula torácica, y el 30% en la médula lumbar (Schiff, 2002).

Presentaciones clínicas

El primer síntoma de la CEME suele ser el dolor lumbar, presente en el 83-95% de los pacientes en el momento del diagnóstico (Schiff, 2002). De promedio, el dolor precede al desarrollo de los síntomas neurológicos aproximadamente en 2 meses. La duración del dolor con frecuencia se relaciona con la velocidad de crecimiento del tumor: en los tumores de crecimiento más lento el dolor es más duradero. La mayoría de pacientes presenta dolor local, relacionado con la alteración y el estiramiento del hueso cortical y del periostio. El dolor se exagera habitualmente al toser, con el movimiento y en decúbito. Al final, el dolor adopta una distribución radicular, que en la médula torácica puede producir una sensación bilateral de dolor cólico. El dolor suele ser bastante intenso en el momento de diagnosticar una CEME.

Se observa afectación motora, la manifestación más aterradora de la CEME, en el 80% de los pacientes. Una vez aparece la debilidad, la progresión suele ser rápida, y urgentemente debe realizarse el diagnóstico e iniciarse el tratamiento. Ello es especialmente importante, porque la función neurológica pretratamiento es un factor predictivo mayor del resultado postratamiento. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CEME son ambulatorios, el 35% parálisis y el 15% parapléjicos en el momento de realizar el diagnóstico. La debilidad suele ser bilateral y simétrica; los músculos iliopsoas pueden estar desproporcionadamente afectados.

Se detecta una pérdida sensitiva en alrededor del 75% de los pacientes al establecer el diagnóstico, hecho que suele reflejar el grado de debilidad. Los pacientes con frecuencia presentan adormecimiento y parestesias ascendentes. Existe una correlación entre el grado de pérdida sensitiva y la incapacidad para andar (Schiff, 2002). La pérdida sensitiva radicular puede ayudar a localizar el nivel de CEME. Sin embargo, el nivel sensitivo medular detectado en la exploración con frecuencia está varios niveles por debajo de la lesión causal (Posner, 1995). Las lesiones por encima de la cauda equina con frecuencia conservan la sensación en silla de montar, mientras que las lesiones de la cauda equina pueden producir una anestesia en silla de montar. Ocasionalmente, la CEME de la médula cervical puede asociarse con el signo de Lhermitte, caracterizado por una sensación eléctrica en la columna y las extremidades al flexionar el cuello.

En la mayoría de pacientes con CEME se observa disfunción intestinal y vesical que produce retención urinaria, incontinencia y estreñimiento. Sin embargo, la alteración aislada intestinal o vesical en ausencia de dolor lumbar, debilidad o pérdida sensitiva raramente se relaciona con CEME. Otra manifestación infrecuente de la CEME es la ataxia de la marcha aislada.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la CEME en pacientes con cáncer es amplio y puede diferenciarse entre causas neoplásicas y no neoplásicas (Tabla 56E2). Las metástasis espinales que no comprimen el saco tecal pueden producir un dolor intenso que recuerda una CEME, y pueden ser clínicamente indistinguibles de la CEME. Los pacientes con CEME de alto grado radiológicamente pueden no mostrar signos de radiculopatía ni mielopatía si la compresión medular se ha desarrollado lentamente. Las metástasis intramedulares de la médula son infrecuentes en comparación con la CEME. Las manifestaciones clínicas son similares a las de la CEME, aunque muchos pacientes pasan por una fase en la que la disfunción medular es unilateral o, por lo menos, muy asimétrica, hecho infrecuente en la CEME. Las metástasis leptomeningeas (ML), que se expondrán más adelante, igual

TABLA 56F.2

Diagnóstico diferencial de la compresión epidural de la médula espinal

CAUSAS A CONSIDERAR EN PACIENTES CON CÁNCER

Metástasis vertebrales sin CEME
Metástasis intramedulares de la médula espinal
Metástasis leptomeningeas
Plexopatía maligna
Mielopatía por radiación
Mielopatía paraneoplásica

CAUSAS BENIGNAS

Osteoartritis
Artritis reumatoide
Gota tofácea
Abscesos epidurales espinales
Hematoma epidural espinal
Malformación vascular epidural espinal
Meningioma
Neurofibroma
Hematomatosis extramedular
Lipomatosis epidural
Sarcoidosis
Histiocitosis

CEME: compresión epidural de la médula espinal.

que las metástasis intramedulares espinales, ocasionalmente producen un síndrome de cauda equina que puede parecerse a una CEME. El dolor radicular predomina sobre el dolor local en estos casos, y la afectación intestinal y vesical puede ser especialmente predominante en comparación con la CEME. Las masas neoplásicas del plexo braquial o lumbosacro también pueden padecer una CEME, aunque los hallazgos unilaterales son la regla. Con frecuencia coexiste una plexopatía maligna con la CEME, dada la proximidad de la médula espinal (Fig. 56F.2).

La mielopatía por radiación y la mielopatía paraneoplásica son dos procesos neurológicos infrecuentes relacionados con el cáncer, aunque no una consecuencia directa del mismo. Puede producirse una mielopatía por radiación si la médula espinal fue incluida en puertos de radioterapia previa (Behin y Delattre, 2002). La forma más habitual, la *mielopatía crónica progresiva por radiación*, generalmente se desarrolla 1 o 2 años después de la radioterapia. Con frecuencia, se produce anestesia ascendente y disfunción de la vía piramidal de forma cruzada, indicativas de un síndrome de Brown-Séquard. El riesgo de mielopatía aumenta con las dosis altas de radiación, la longitud de la médula irradiada y una fracción de radiación mayor. Los trastornos paraneoplásicos son una causa infrecuente de mielopatía. El síndrome clínico más habitual es una mielopatía indolora acompañada de encefalitis o neuropatía sensitiva. También se ha descrito una mielopatía necrotizante, sin asociación de anticuerpos u otros marcadores séricos, con cáncer.

De las patologías benignas que parecen una CEME, la osteoartritis es la más importante. Las manifestaciones que pueden ayudar a diferenciar el dolor de la CEME de la enfermedad musculoesquelética incluyen la frecuente localización del dolor por CEME en la médula torácica, en comparación con la localización lumbosacra y cervical del dolor de causas benignas y la tendencia de exacerbar el dolor de la CEME al estar en decúbito y de mejorar en los casos be-

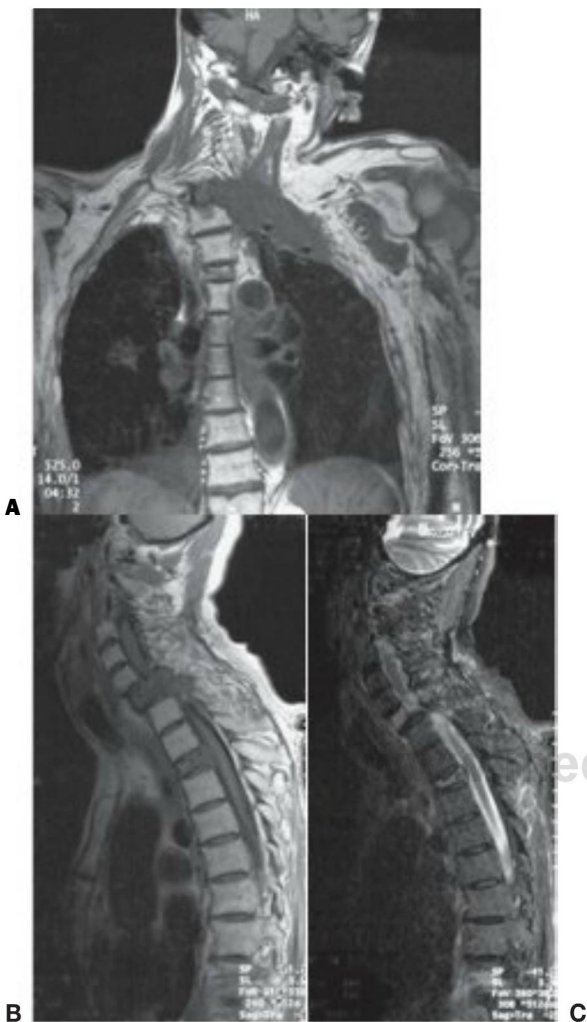


FIGURA 56F.2 Mujer de 65 años, con cáncer de pulmón, que presentó un tumor pulmonar apical izquierdo, y 3 meses de debilidad y dolor en el brazo izquierdo distal. Luego, desarrolló debilidad en el brazo derecho distal compatible con polirradiculopatía en C7, C8 y D1. La RM potenciada en T1 y en T2 muestra una masa apical que se extiende hacia los agujeros neurales y los cuerpos vertebrales C6 y C7, desplazando la médula anteriormente y hacia la derecha. También se observa una fractura patológica por compresión en D3 que produce una estenosis moderada del conducto. **A**, La RM coronal potenciada en T1 muestra un tumor pulmonar apical izquierdo que se extiende hacia el agujero neural y los cuerpos vertebrales C6 y C7 (*flecha*). **B**, La RM sagital potenciada en T1 muestra un tumor que infiltra los cuerpos vertebrales C6 y C7 y desplaza la médula espinal. También se observa una fractura patológica por compresión en D3, que produce una estenosis moderada del conducto. **C**, La RM sagital potenciada en T2 muestra el mismo tumor que infiltra los cuerpos vertebrales C6 y C7 y desplaza la médula espinal. También se observa una fractura patológica por compresión en D3 que produce una estenosis moderada del conducto.

nignos. Otras causas benignas que se deben considerar en el diagnóstico diferencial de la CEME incluyen otros tipos de artritis, como la artritis reumatoide y la gota tofácea, tumores benignos, como meningiomas y neurofibromas, malformaciones vasculares, hematomas epidurales, hematopoyesis extramedular, lipomatosis epidural, sarcoidosis e histiocitosis.

Neuroimagen

La disponibilidad de la RM ha revolucionado el diagnóstico definitivo de la CEME (v. Figs. 56F.2B y 56F.2C). Antes de la RM el patrón oro era la mielografía con o sin TC. Antes de la mielografía, el cribado de los pacientes se hacía con radiografías simples o gammagrafías óseas. Las radiografías simples que mostraban aplastamiento vertebral o erosión pedicular en el nivel correspondiente a los signos clínicos eran altamente predictivas de CEME. Sin embargo, era habitual obtener estudios falsamente negativos. La gammagrafía con radionúclidos era más sensible, aunque esta prueba podía parecer normal en neoplasias sin aumento del flujo sanguíneo o neoformación ósea, como el mieloma múltiple. Además, los estudios anormales con frecuencia se relacionaban con causas benignas.

La RM y la mielografía son los únicos estudios capaces de mostrar la compresión del saco tecal característica de la CEME. La mielografía produce buenas imágenes de todo el saco tecal, siempre que no exista un bloqueo completo; en ese caso, puede ser necesario hacer una segunda punción anterior al bloqueo para definir la extensión superior del tumor epidural. Las desventajas de la mielografía, además de ser invasiva, incluyen su ausencia de sensibilidad a las patologías intramedulares y el posible riesgo de desarrollar un síndrome de herniación cerebral o medular. En los pacientes con sospecha de metástasis cerebrales debe realizarse primero una radiología cerebral antes que una mielografía. Además, debe hacerse una consulta neuroquirúrgica antes del procedimiento, en caso de que los pacientes con bloqueo subaracnoideo completo muestren un deterioro neurológico después de la mielografía («herniación medular»). Los pacientes con marcapasos, ciertos clips aneurismáticos y metralla, que no pueden someterse a una RM, siguen dependiendo de la mielografía.

La RM produce imágenes excelentes de la médula espinal, el saco tecal y la columna vertebral, y detecta las metástasis en estas áreas. Los radiólogos suelen obtener las imágenes en el plano sagital, con imágenes axiales seleccionadas a través de regiones de interés identificadas en las imágenes sagitales. La RM permite realizar un cribado de toda la columna en busca de metástasis epidurales, una ventaja importante porque el 30% de los pacientes con CEME tiene múltiples depósitos epidurales. La RM potenciada en T1 y T2 sin contraste generalmente es satisfactoria para realizar el cribado de alteraciones óseas y del espacio epidural. La administración de gadolinio puede ser útil para definir el tumor epidural y las metástasis leptomeningeas.

Tratamiento

Corticoides

Años después de establecerse el efecto beneficioso de los corticoides en los tumores cerebrales, se observó que mejoraban las manifestaciones clínicas de la CEME. Desde entonces, se han utilizado rutinariamente en pacientes con CEME. Posteriormente, los modelos de CEME en roedores confirmaron el beneficio de la dexametasona. Un ensayo aleatorio controlado de dexametasona en pacientes con CEME carcinomatosa sometidos a radiación mostró que el uso de

dexametasona aumentaba la probabilidad de que los pacientes se mantuvieran ambulatorios. Sigue sin resolverse cuál es la dosis óptima de corticoides en la CEME. Por extrapolación de una dosis que resultó eficaz en modelos de roedores, algunos protocolos han sugerido una dosis inicial de 100 mg de dexametasona, seguida de 24 mg cuatro veces al día. Estudios retrospectivos de cohortes indican que dosis sustancialmente inferiores (p. ej., 10 mg al inicio y después 4 mg cuatro veces al día) logran resultados equivalentes con menos complicaciones graves por los corticoides, como la hemorragia digestiva. Si se utiliza una dosis más alta, una estrategia razonable es disminuir la dosis un 50% cada 3 días, siempre que el paciente se mantenga estable y haya empezado el tratamiento definitivo.

Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento de elección en la mayoría de pacientes con CEME. Al interrumpir el crecimiento tumoral y, a veces, reducir el tumor, la radioterapia suele aliviar el dolor y estabilizar o mejorar la función neurológica. Se crean puertos de radiación de acuerdo con los estudios radiológicos, y tradicionalmente se extienden un nivel vertebral por encima y por debajo del tumor epidural. Los puertos se amplían cuando se detecta la presencia de una masa paravertebral. La dosis de radiación es un equilibrio entre el control tumoral, el riesgo de mielopatía por radiación y la duración del tratamiento compatible con el estado del paciente. Se han empleado varios esquemas de dosis fraccionadas. En un ensayo multicéntrico prospectivo que comparaba 30 Gy en 10 fracciones con 40 Gy en 20 fracciones, no se hallaron diferencias significativas en la función motora postratamiento o en el porcentaje global de pacientes que recuperaron la ambulación (Rades et al, 2004). Un análisis retrospectivo de más de 1.300 pacientes analizó cinco regímenes que oscilaban entre 8 Gy y un total de 40 Gy en 20 fracciones. Los cinco regímenes produjeron resultados funcionales similares. Sin embargo, las tandas más prolongadas se asociaron con un riesgo menor de recidiva en el campo de irradiación (Rades et al, 2005).

El pronóstico de la CEME después de la radioterapia depende principalmente de la función neurológica pretratamiento. Otro factor importante es la radiosensibilidad del tumor subyacente. Algunos cánceres, como el linfoma, el mieloma y el cáncer de próstata, son bastante radiosensibles; otros, como el carcinoma de riñón y el de pulmón de células no pequeñas, son relativamente radiorresistentes. Los pacientes con tumores radiosensibles tienen más probabilidades de mostrar una reducción tumoral y un control local del tumor a largo plazo con radioterapia que los que son radiorresistentes. Por último, el grado de bloqueo subaracnoideo es un factor pronóstico; los pacientes con bloqueo de alto grado tienen peor pronóstico que los que presentan una deformación mínima del saco tecal por el tumor epidural.

En general, casi todos los pacientes ambulatorios al inicio de la radioterapia siguen estándolo al finalizarla. Entre los pacientes con paraparesia y que no pueden andar, un tercio recupera la ambulación. Sólo el 2-6% de los pacientes recupera la capacidad de andar cuando el tratamiento se retrasa hasta después de que el paciente esté parapléjico. La supervivencia media después de una CEME es aproximadamente de 6 meses, y es mejor en los pacientes que se mantienen ambulatorios. Se produce CEME recurrente local en la mitad de los supervivientes a los 2 años.

Recientemente, neurocirujanos y radiooncólogos han estado trabajando para modificar los equipos de radiación y aplicar RCE a la médula. Aunque se han publicado pocos datos en detalle, y la preci-

sión de la radiación con dosis altas alrededor de la médula espinal debe ser crucial, estas técnicas son prometedoras para el tratamiento de los tumores resistentes a la radioterapia fraccionada.

Cirugía

La práctica habitual en los pacientes con CEME había sido la laminectomía descompresiva. En la década de 1970, se había aceptado ampliamente que los resultados de la radioterapia eran por lo menos tan buenos como la laminectomía, y con menor morbilidad. Una de las principales deficiencias de la laminectomía era que el tumor epidural habitualmente era anterior a la médula espinal en el cuerpo vertebral. En este caso, la laminectomía no sólo no conseguía aportar exposición para reducir la principal masa tumoral, sino que, además, extirpaba uno de los elementos de la columna vertebral que aún proporcionaba estabilidad.

Más recientemente, los cirujanos han realizado la corporectomía vertebral para tratar a los pacientes con CEME. En este procedimiento se realiza un raspado del tumor del cuerpo vertebral a través de un abordaje anterior o lateral. Entonces, la columna se estabiliza con metilmetacrilato o injerto óseo e instrumentación. La frecuencia de complicaciones de este procedimiento es relativamente alta, e incluye infección, fracaso de la estabilización, dehiscencia de la sutura y hemorragia. Sin embargo, permite realizar una resección tumoral más completa que la laminectomía en los tumores situados anteriormente. En un ensayo clínico en curso se compara el resultado entre la corporectomía vertebral y la radioterapia. La corporectomía vertebral debe considerarse especialmente en los casos de inestabilidad vertebral, hueso retropulsado en el conducto medular, recidiva local durante o después de la radioterapia, y tumores radiorresistentes cuando los otros focos metastásicos son limitados.

Cirugía con radioterapia

Se realizó un ensayo clínico aleatorio para evaluar si la cirugía reductora agresiva antes de la radiación mejoraba el resultado, en comparación con la radiación sola. Fue necesario que los pacientes incluidos tuvieran una esperanza de vida de más de 3 meses y un único nivel de compresión medular. Se excluyó a los pacientes con linfoma y tumores vertebrales primarios, y también a los pacientes con una parapleja de más de 48 horas de duración. Un total de 101 pacientes fueron asignados aleatoriamente a radiación sola o a cirugía seguida de radiación. Los dos grupos recibieron dosis altas de corticoides a la presentación, y fueron intervenidos o empezaron la radioterapia en las 24 horas siguientes a la presentación. La radiación consistió en 30 Gy administrados durante 10 días, empezando durante los 14 días siguientes a la cirugía. Los pacientes tratados con cirugía conservaron la capacidad de caminar significativamente durante más tiempo que los tratados con radiación sola (media, 126 días frente a 35 días, $p = 0,006$). Los pacientes tratados con cirugía también mantuvieron las puntuaciones de continencia y funcionales de la Frankel y American Spinal Injury Association significativamente durante más tiempo que los pacientes del grupo de radiación (Patchell et al, 2005). Por tanto, la combinación de cirugía y radiación parece superior a la radiación sola en la conservación del estado ambulatorio en pacientes seleccionados con CEME.

Quimioterapia

La quimioterapia es un medio racional de tratar la CEME cuando el tumor causal es quimiosensible. Sin embargo, este método no debe

considerarse de referencia. La mayoría de los tumores sólidos que producen CEME no son quimiosensibles. En el linfoma de Hodgkin, tumores de células germinales y neuroblastoma, la quimioterapia puede tratar eficazmente la CEME y otros focos de enfermedad. Se ha documentado que la manipulación hormonal es beneficiosa en los casos de CEME por cáncer de próstata y mama.

METÁSTASIS INTRAMEDULARES DE LA MÉDULA ESPINAL

Las metástasis pueden diseminarse hacia la sustancia de la médula espinal por diseminación hemática o por invasión leptomenígea secundaria y posterior crecimiento centrípeto. Las metástasis intramedulares de la médula espinal producen una mielopatía progresiva que, con frecuencia, inicialmente adopta la forma de un síndrome hemimedular (síndrome de Brown-Séquard) con debilidad piramidal ipsilateral, pérdida sensitiva de la columna posterior y pérdida sensitiva espinotalámica contralateral. El cáncer de pulmón representa alrededor de la mitad de los casos, y la histología de células pequeñas es especialmente habitual. Otras causas frecuentes son el melanoma, el linfoma y el carcinoma renal. La RM generalmente muestra una masa realzada con contraste con una región circundante mayor de alteración de la señal en T2 (edema) (Fig. 56F.3). La mayoría de pacientes con esta complicación presentan metástasis cerebrales previas o simultáneas. El tratamiento generalmente consiste en corticoides y radioterapia fraccionada, que habitualmente estabilizan la función neurológica durante varios meses (Schiff y O'Neill, 1996).

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

La afectación de las leptomeninges por un tumor es un problema creciente en los pacientes con cáncer, y produce una morbilidad significativa (Kesari y Batchelor, 2003; Mason, 2002). Los factores que han contribuido a la incidencia aumentada son un mayor conocimiento del trastorno entre los oncólogos, mejores pruebas diagnósticas y una mayor supervivencia entre los pacientes con neoplasias malignas sistémicas. La supervivencia en este contexto suele ser corta, de 3-4 meses de promedio (Jaeckle, 2006). Sólo se han realizado siete ensayos aleatorios prospectivos y relativamente pequeños de ML, algunos con resultados contradictorios. Por tanto, por el momento no existen pautas terapéuticas estándar.

Epidemiología

Aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer tienen ML (Posner, 1995). La incidencia varía con los diferentes tipos tumorales. Se produce ML hasta el 8% de los pacientes con tumores sólidos, el 5-29% de los pacientes con LNH y el 11-70% de las leucemias (Kesari y Batchelor, 2003; Wen y Fine, 1997).

Entre los tumores sólidos, los adenocarcinomas tienen una especial propensión a metastatizar en las leptomeninges. Entre los tumores pulmonares, los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas tienen una mayor tendencia a desarrollar ML que los que tienen otros subtipos de cáncer de pulmón. En varias series amplias, el cáncer de mama representó el 11-64% de los pacientes con ML, seguido de cáncer de pulmón (14-29%), melanoma (6-18%) y cáncer digestivo (4-14%). Los tumores primarios cerebrales, especialmente los meduloblastomas y los gliomas de alto grado, también tienden

a diseminarse hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR). Algunos tumores sólidos, como el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer tiroideo, el de próstata, el carcinóide y el vesical raramente diseminan hacia las leptomeninges (Kesari y Batchelor, 2003; Wen y Fine, 1997).

Las ML asociadas con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en los niños antes eran frecuentes, pero la profilaxis del SNC, a través de la administración de quimioterapia intratecal ha reducido su incidencia del 66 al 5%. La incidencia de ML en los adultos con LLA sigue siendo alta, a pesar de aplicar medidas profilácticas similares. Los pacientes con leucemia mielógena aguda tienen un riesgo del 5% de ML con profilaxis del SNC, y del 10% sin ella (Drappatz y Batchelor, 2005). Las ML son infrecuentes en los pacientes con leucemia mielógena crónica y leucemia de células peludas. Existe afectación leptomenígea hasta en el 50% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en la autopsia, aunque casi siempre es asintomática durante toda la vida.

Se produce afectación de las leptomeninges aproximadamente en el 6% de los pacientes con LNH. El riesgo más alto aparece en los pacientes con histología difusa, linfoblástica o de Burkitt, o en quienes tienen afectación de médula ósea, testículos o focos extraganglionares. La enfermedad leptomenígea es infrecuente en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, micosis fungoide y mieloma múltiple.

Patogenia

Las células tumorales suelen alcanzar las leptomeninges por extensión directa de un tumor preexistente en el parénquima cerebral o en el espacio epidural o por diseminación hemática (Posner, 1995). Las células tumorales también pueden diseminarse junto a las raíces de los nervios espinales desde una masa paraespinal o junto a los pares craneales por un tumor de cabeza y cuello. Cuando las células tumorales alcanzan las leptomeninges, se diseminan junto a la superficie del cerebro, la médula espinal y las raíces nerviosas (Fig. 56F.4). El flujo de LCR transporta células tumorales exfoliadas hacia otras partes del neuroeje, especialmente a las cisternas basales y a la cauda equina, donde tienden a depositarse por la gravedad y la velocidad lenta del flujo de LCR.

La presencia de células tumorales en las leptomeninges produce distintas formas de disfunción neurológica. La invasión directa de los nervios espinales y craneales puede causar desmielinización y posterior degeneración axonal de los nervios. Las células tumorales también crecen junto a los espacios de Virchow-Robin e invaden directamente el cerebro o la médula espinal, produciendo síntomas de confusión y crisis epilépticas (Wasserstrom, 1995). Las ML también originan una disfunción del SNC al causar hidrocefalia. Las células tumorales pueden ocluir el agujero de salida del LCR del cuarto ventrículo o impedir la reabsorción de LCR a través de las granulaciones aracnoideas, produciendo hidrocefalia. La hidrocefalia comunicante es la más frecuente; cuando se encuentra en un paciente con cáncer, debe levantar sospechas de ML. Ocasionalmente, la presión intracraneal puede aumentar sin dilatar los ventrículos y, en casos infrecuentes, puede producirse una herniación. Las células tumorales pueden interferir en el aporte de sangre, disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral e incluso produciendo ataques isquémicos transitorios e ic-tus. Las células tumorales también pueden competir directamente con las neuronas por el oxígeno y los metabolitos esenciales, como la glucosa. Éste es el mecanismo propuesto para el aumento de peso observado en los niños con meningitis leucémica e infiltración hipotalámica (Posner, 1995).



FIGURA 56F.3 Hombre de 68 años que había sido tratado por un melanoma localmente recidivante cuando, en una PET de rutina, se observó un aumento de captación de FDG en el cuello y en la columna cervical. La RM muestra una lesión medular bilobulada realzada a nivel de C2-C3. Un componente de esta masa se extiende hacia el agujero neural derecho C2-C3. Existe un edema extenso de la médula cervical.

Manifestaciones clínicas

Las ML son una complicación tardía del cáncer sistémico, que se producen entre los 6 meses y los 3 años después del diagnóstico del tumor primario (Wasserstrom, 1995). En casos infrecuentes de pacientes con carcinoma de mama y melanoma puede existir un intervalo de hasta 10 años entre el diagnóstico del tumor primario y la recaída leptomeningea. Las ML se producen habitualmente en el contexto de una enfermedad activa fuera del sistema nervioso, aunque a medida que mejora la terapia sistémica aumenta el número de pacientes que desarrollan ML como único foco de recaída de la enfermedad. La afectación leptomeningea es la presentación inicial de una neoplasia en el 5% de los pacientes (Posner, 1995).

La presentación de las ML puede ser extremadamente variable y requiere un alto índice de sospecha. Debe considerarse el diagnóstico en todo paciente con cáncer, especialmente con signos y síntomas de afectación de diferentes zonas del neuroeje.

Pueden producirse síntomas cerebrales hasta en el 50% de los pacientes (Wasserstrom, 1995). El más habitual es la cefalea, que puede ser inespecífica o tener características indicativas de aumento de la presión intracraneal. Otros síntomas incluyen náuseas, vómitos, cambios cognitivos y, ocasionalmente, crisis epilépticas. Los síntomas cerebrales focales son relativamente infrecuentes. Puede existir papiledema ocasionalmente en pacientes con hidrocefalia. Raramente, las ML pueden producir un síndrome diencefálico, diabetes insípida, hipoventilación central, infarto cerebral y estado epiléptico parcial complejo (Wen y Fine, 1997).

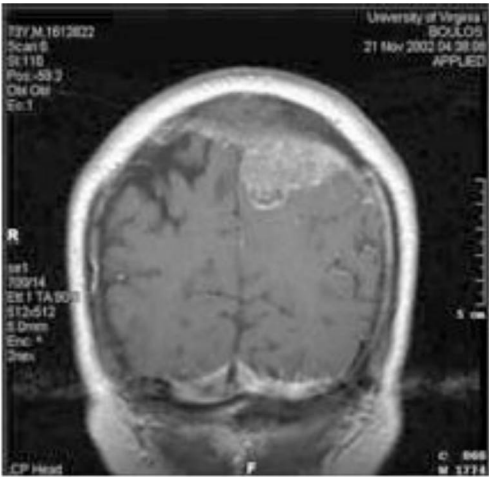


FIGURA 56F.4 Aspecto macroscópico de un infiltrado tumoral en el espacio subaracnoideo evidenciado por opacificación leptomenínea. (Cortesía del Dr. Umberto De Girolami, Division of Neuropathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)

El 30% de los pacientes presenta síntomas de pares craneales, y el 50% signos de pares craneales. Es más frecuente la afectación del tercer, cuarto y sexto pares, seguida de debilidad facial, pérdida auditiva y afectación del nervio óptico, trigémino e hipoglosos.

Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen síntomas espinales, especialmente de la región lumbosacra, por afectación de las raíces nerviosas. Los síntomas más frecuentes son dolor, debilidad y parestesias. La disfunción de los esfínteres es menos habitual. Más del 70% de los pacientes presenta signos de disfunción medular, como debilidad asimétrica, pérdida sensitiva y disminución de los reflejos tendinosos profundos.

Pruebas diagnósticas

En la Tabla 56E3 se resumen las pruebas más útiles para el diagnóstico de las ML.

Examen del líquido cefalorraquídeo

El examen del LCR es la prueba diagnóstica más importante en las ML. El hallazgo de células malignas en el LCR es el diagnóstico definitivo. Sin embargo, el LCR casi siempre es anómalo, incluso si el examen citológico es negativo. Estas alteraciones incluyen pleocitosis linfocítica, aumento de la presión de abertura, aumento de proteínas y descenso de la concentración de glucosa (Kesari y Batchelor, 2003; Posner, 1995). El LCR es normal en el 3% de los pacientes.

La presión de abertura está aumentada aproximadamente en el 50% de los pacientes con ML por obstrucción de las células tumorales del flujo de salida del LCR desde los ventrículos, o por interferencia en la reabsorción de LCR por las granulaciones aracnoideas.

La cifra de leucocitos en el LCR está aumentada en más del 50% de los pacientes con ML (meningitis neoplásica). Este aumento celular puede oscilar entre unas pocas células y más de 1.000. Habitualmente,

TABLA 56F.3		
Pruebas diagnósticas para las metástasis leptomeníneas		
PRUEBA	DETERMINACIÓN	HALLAZGOS POSITIVOS
Punción lumbar	Pleocitosis linfocítica	> 70%
	Aumento de la presión de abertura	50%
	Aumento de proteínas	75%
	Descenso de glucosa	30-40%
	Citología después de 1 PL	50%
	Citología después de 3 PL	90%
	Marcadores de LCR	Variables
	Inmunohistoquímica	Variables
	PCR	Variables
	Captación meníngea	> 50%
RM cerebral	Dilatación de ventrículos	< 50%
	Masas subaracnoides	< 25%
RM espinal/mielograma	Captación meníngea	> 50%

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; RM: resonancia magnética.

mente, es una pleocitosis linfocítica, aunque en ocasiones pueden hallarse células polimorfonucleares. De forma infrecuente, los pacientes con enfermedad de Hodgkin, LNH y leucemia tienen eosinófilos en el LCR.

En la mayoría de pacientes se observa un aumento de proteínas en el LCR por una combinación de alteración de la barrera hematoencefálica y exudación de proteínas séricas hacia el LCR, y la descomposición de células tumorales y linfocitos. En la mayoría, las proteínas están moderadamente aumentadas, pero pueden observarse niveles superiores de hasta 2 g/dl. Debido a que los niveles normales de proteínas en el LCR son inferiores en el ventrículo (10 mg/dl) que en el espacio lumbar (40-45 mg/dl), debería considerarse anormal un nivel de proteínas en el LCR de 15 mg/dl o mayor obtenido de un reservorio ventricular. En los pacientes con mieloma leptomeníngeo puede observarse un aumento de inmunoglobulina (Ig)M en el LCR.

Se encuentra un descenso de glucosa en el LCR (hipoglucorraquia) aproximadamente en el 30% de los pacientes con ML. Se desconoce la causa exacta del bajo nivel de glucosa en el LCR. Las posibles causas incluyen la alteración del transportador de glucosa a través de la barrera hematoencefálica y el aumento de la utilización de glucosa por las células tumorales y los linfocitos reactivos.

El resultado positivo del examen citológico del LCR es diagnóstico de ML. Idealmente, deben enviarse muestras frescas de LCR al laboratorio para el examen citológico. Si no es posible, el LCR debe conservarse en la nevera hasta que pueda analizarse. Se encuentra una citología positiva aproximadamente en el 50-60% de los pacientes en la punción lumbar inicial, y hasta en el 90% de los pacientes con muestras repetidas (Posner, 1995). Por lo general, el examen citológico del LCR tiene más probabilidades de ser positivo cuando se obtiene del LCR lumbar que del ventricular. La presencia de células malignas en el LCR tiende a relacionarse con una afectación leptomeníngea más amplia. En el 8-10% de los pacientes con ML, la citología del LCR sigue siendo persistentemente negativa. Ello puede deberse a células

malignas que permanecen adheridas a las leptomeninges sin liberarse al LCR, o a un bloqueo en el flujo de LCR de forma que el área desde la que se obtiene la muestra de LCR no se comunica con el foco de ML. En los pacientes con bloqueos subaracnoideos y síntomas cerebrales o de los pares craneales, la punción cisternal puede aumentar el resultado diagnóstico. Raramente, pueden obtenerse resultados citológicos falsos positivos en los pacientes con metástasis cerebrales sin afectación leptomenígea, por un error de laboratorio o cuando los linfocitos reactivos se malinterpretan como malignos.

Cuando la citología del LCR es negativa, los marcadores bioquímicos a veces pueden ser útiles para ayudar en el diagnóstico de ML y monitorizar la respuesta al tratamiento (Kesari y Batchelor, 2003; Wen y Fine, 1997). En la Tabla 56F.4 se enumeran algunos de los marcadores utilizados con mayor frecuencia. Aunque algunos son bastante específicos, su utilidad se ve limitada a veces por su relativa falta de sensibilidad. Ocasionalmente, las metástasis parenquimatosas adyacentes a las superficies leptomenígeas o ependimarias elevan falsamente los niveles de marcadores bioquímicos en el LCR.

TABLA 56F.4

Marcadores tumorales del líquido cefalorraquídeo en las metástasis leptomenígeas

MARCADOR RELATIVAMENTE ESPECÍFICO	TUMOR
AFP	Teratocarcinoma, tumor de saco vitelino, CCE, tumor de seno endodérmico
CA-125	Cáncer de ovario
CA 15-3	Cáncer de mama
CA 9-9	Adenocarcinoma, enfermedad biliar
Creatina cinasa BB	Carcinoma de pulmón de células pequeñas
HCG subunidad p (p-HCG)	Coriocarcinoma, CCE, tumor de células germinales
5-HIAA	Carcinóide
IgM	Mieloma
Melanina	Melanoma
FAPH	Tumores de células germinales
PSA	Cáncer de próstata
Antígeno polipeptídico tisular	Cáncer de mama
NO ESPECÍFICO	
P ₂ -microglobulina	Linfoma, infección, otros tumores
p-glucuronidasa	No específico
CEA	Cáncer colon, ovario, mama, vejiga, pulmón
AcMo GGLH1	No específico
Isoenzimas de LDH	Carcinoma, no específico
Telomerasa	No específico
VEGF	No específico

AFP: a-fetoproteína; CA: antígeno carbohidrato; CCE: carcinoma de células embrionarias; CEA: antígeno carcinoembrionario; FAPH: fosfatasa alcalina tipo placenta humana; GGLH: glóbulo graso de leche humana; HCG: gonadotropina coriónica humana; HIAA: ácido hidroxí-indol acético; IgM: inmunoglobulina M; LDH: lactato deshidrogenasa; PSA: antígeno específico de la próstata; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

En algunos pacientes la inmunohistoquímica puede aumentar la sensibilidad para detectar células malignas. Los anticuerpos monoclonales contra marcadores de superficie en los linfocitos pueden ser especialmente útiles para diferenciar las células de linfoma, que habitualmente son células B monoclonales, de los linfocitos T reactivos. Sin embargo, debido a que los linfocitos malignos pueden mezclarse con células T reactivas, la presencia de policlonalidad no excluye un tumor. Cuando es difícil diagnosticar un linfoma leptomenígeo, puede utilizarse la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar si la reorganización génica de Ig es idéntica en todos los linfocitos, dato que indica la existencia de un proceso neoplásico (Thomas et al, 2000).

Neuroimagen

La RM es la prueba de neuroimagen más sensible para detectar ML (Fig. 56F.5). Otros hallazgos de imagen característicos son pequeños nódulos corticales realizados e hidrocefalia comunicante por una alteración de la absorción del LCR. De forma infrecuente, las ML focales pueden remedar un meningioma. Se debe realizar una RM antes de la punción lumbar siempre que sea posible, porque la punción lumbar ocasionalmente produce hipotensión intracraneal y captación menígea, que conduce a un diagnóstico erróneo de ML. La mielografía muestra engrosamiento y nodularidad de las raíces nerviosas en el 25-33% de los pacientes con ML, y puede ser útil cuando no puede realizarse la RM. Cada vez más el diagnóstico de ML se establece en pacientes con hallazgos clinicoradiológicos característicos, incluso con resultados negativos en la citología del LCR (Freilich et al, 1995).

Otras pruebas

La angiografía cerebral puede mostrar áreas de estrechamiento por espasmo de los vasos de la piamadre o infiltración tumoral de sus paredes, pero actualmente se realiza pocas veces. El electroencefalograma (EEG) suele ser normal o muestra cambios inespecíficos, como enlentecimiento focal o generalizado o actividad aguda. Raramente, el EEG puede mostrar ondas trifásicas o actividad epiléptica. El electromiograma (EMG) puede mostrar signos de polirradiculopatía y latencias prolongadas de onda F, aunque no suele ser útil. Ante una firme sospecha de ML, pero con pruebas rutinarias normales, puede ser útil realizar una biopsia menígea.

Diagnóstico

El diagnóstico de las ML se basa en la combinación de las características clínicas, radiológicas y del LCR e, idealmente, en la presencia de un resultado citológico positivo en el LCR. Otras patologías que producen déficits neurológicos subagudos en múltiples zonas del neuroeje pueden remedar ML (Tabla 56F.5). Entre éstas se incluyen depósitos tumorales epidurales y parenquimatosos, y meningitis subaguda y crónica, como sífilis, sarcoidosis, enfermedad de Lyme y meningitis fúngica y tuberculosa. Los estudios por la imagen rutinarios, del LCR y una citología positiva suele distinguir las ML de otras entidades. También son útiles las pruebas serológicas específicas, como títulos de anticuerpos de Lyme; enzima conversora de la angiotensina en suero (sarcoidosis); anticuerpo treponémico fluorescente (sífilis); antígeno criptocócico; cultivos fúngicos, y PCR para herpes simple, varicela zóster y tuberculosis. Si las dudas diagnósticas persisten, puede ser útil realizar una biopsia menígea.



FIGURA 56F.5 Mujer de 58 años, con cáncer de mama metastásico, incluidas metástasis cerebrales, que presentó incontinencia fecal. La RM sagital y axial poscontraste de la cola de caballo muestra múltiples nodulos realzados y agrupación de raíces nerviosas. El examen del LCR demostró raras células de adenocarcinoma.

ilibros.com

Tratamiento

A pesar de más de tres décadas de intentos, las opciones terapéuticas para las ML siguen siendo limitadas. Las causas de la dificultad incluyen: 1) la necesidad de tratar todo el neuroeje debido a la diseminación amplia de las células tumorales por todo el espacio subaracnoideo; 2) la estrecha proximidad de las células tumorales a las estructuras neurales; 3) la necesidad de limitar las dosis administradas de radiación y quimioterapia por la neurotoxicidad potencial; 4) la barrera hematoencefálica, que limita el acceso de muchos fármacos administrados sistémicamente en el LCR; 5) la resistencia intrínseca de muchos tumores sólidos, y 6) la presencia rutinaria de otros focos metastásicos.

El objetivo del tratamiento es mejorar o estabilizar el estado neurológico del paciente y prolongar su supervivencia. El tratamiento específico depende del tipo de tumor, de la localización del tumor leptomenígeo y del estado clínico del paciente. Sin tratamiento, la supervivencia media de los pacientes con ML es de 4 a 6 semanas. La muerte suele producirse por disfunción neurológica progresiva. Con tratamiento, la supervivencia mediana aumenta a 3-6 meses. La tasa de respuesta es del 50-60% para los carcinomas, y superior al 80% en el LNH (Wen y Fine, 1997). Aunque el tratamiento con frecuencia proporciona un control local eficaz, las ML habitualmente se producen en el contexto de una recidiva sistémica, y la mayoría de pacientes que sobreviven más de un mes (dos tercios del total) final -

TABLA 56F.5

Diagnóstico diferencial de las metástasis leptomeningeas**NEOPLASIAS**

Metástasis parenquimatosas
Metástasis dures
Enfermedad de Castleman

INFECCIONES

Meningitis bacteriana/vírica
Infecciones fúngicas, incluido *Cryptococcus*
Enfermedad de Lyme
Neurocisticercosis
Tuberculosis

TRASTORNOS GRANULOMATOSOS

Histiocitosis
Sarcoidosis
Granulomatosis de Wegener

TRASTORNOS INFLAMATORIOS

Esclerosis múltiple
Encefalomielitis paraneoplásica
Policondritis recidivante
Nódulos reumatoides
Vasculitis (incluida vasculitis granulomatosa)

MISCELÁNEA

Vasos sanguíneos meníngeos con captación
Cambios de posición lumbar (hipotensión intracraneal)

TABLA 56F.6

Tratamiento de las metástasis leptomeningeas

Radioterapia en los focos de enfermedad sintomática y voluminosa
Quimioterapia intratecal
Metotrexato (10 mg dos veces por semana) + ácido fólico
Tio-TEPA (10 mg dos veces por semana)
Citarabina (50 mg dos veces por semana)
Citarabina (DepoCyt) (50 mg cada 2 semanas)
Quimioterapia sistémica (p. ej., metotrexato en dosis altas)
Tratamiento óptimo de la enfermedad sistémica

Quimioterapia

La quimioterapia por ML se administra directamente en el LCR, con una cánula intraventricular con un reservorio subcutáneo bajo el cuero cabelludo (reservorios de Ommaya o Rickham) para evitar la barrera hematoencefálica. La administración intraventricular de quimioterapia produce una mejor distribución del LCR que el tratamiento intratecal (IT) administrado en el espacio subaracnoideo lumbar. Además, es menos molesto y evita el vertido epidural y subdural del fármaco. En muchos pacientes con ML extensas, la obstrucción del flujo del LCR en el espacio subaracnoideo disminuye la eficacia de la quimioterapia intratecal y aumenta la probabilidad de toxicidad. En estos pacientes, puede ser útil realizar estudios de flujo del LCR con indio-111 TDPA para definir los bloqueos de LCR (Mason et al, 1998). Estos bloqueos requieren tratamiento con radioterapia.

Sólo se dispone de un número limitado de antineoplásicos para la administración IT (Kesari y Batchelor, 2003; Mason, 2002; Wen y Fine, 1997). El metotrexato (MTX) es el fármaco más ampliamente utilizado. Es un antimetabolito, e interfiere en la síntesis de ADN por inhibición de la dihidrofolato reductasa. Es activo frente a leucemia, linfoma, cáncer de mama y otros tumores sólidos en menor grado. El tratamiento característico es de 10-12 mg dos veces por semana durante 5-8 ciclos, hasta que el LCR se limpia. Se realiza un tratamiento de mantenimiento, primero semanal y después mensual. Se desconoce cuál es la duración más eficaz del tratamiento, pero las recomendaciones estándar indican que el tratamiento debe durar por lo menos de 3 a 6 meses, y quizá indefinidamente. El metotrexato intratecal consigue con éxito eliminar las células malignas del LCR en el 20-61% de los casos (Glantz et al, 1998). Se alcanzan concentraciones terapéuticas ($> 10^6$ molar) en el LCR durante 48 horas con la administración de 12 mg de MTX, que se reabsorbe gradualmente en el torrente circulatorio por flujo importante, y el transporte a través del plexo coroideo produce una concentración sistémica baja (concentración sistémica máxima $> 10^7$ molar), que puede producir mielosupresión y mucositis. Para reducir estos efectos adversos sistémicos, con frecuencia se administra ácido fólico (10 mg orales dos veces al día) durante 3-4 días después de la administración de MTX. Las complicaciones del MTX IT incluyen meningitis aséptica, leucoencefalopatía, mucositis, mielosupresión, encefalopatía e infecciones oportunistas (Kesari y Batchelor, 2003). En algunos pacientes también puede ser eficaz administrar dosis altas intravenosas de MTX (Glantz et al, 1998).

La citarabina es un nucleósido sintético de pirimidina activo en las leucemias y en los linfomas, pero no en la mayoría de tumores sólidos. La vida media de ara-C es muy corta en el suero, pero significativamente más larga en el LCR, por los niveles bajos de citidina desaminasa. La dosis IT estándar de ara-C es de 50 mg dos veces por semana.

mente mueren por la enfermedad sistémica. A medida que mejore el tratamiento sistémico, las ML serán el único lugar de recidiva. Entonces, las ML llegarán a ser un problema cada vez más importante. Los pacientes que se benefician más del tratamiento son los que tienen déficits neurológicos mínimos, buen estado funcional, enfermedad sistémica lentamente progresiva con pocas o ninguna metástasis sistémicas, y un diagnóstico de LNH o de cáncer de mama.

Debido a que las células tumorales se diseminan a través del espacio subaracnoideo, debe tratarse todo el eje para que el tratamiento sea eficaz. Si sólo se tratan los focos sintomáticos, es probable que se produzca una recidiva precoz secundaria a la siembra de células tumorales residuales en áreas no tratadas de las leptomeninges. Actualmente, el tratamiento estándar de las ML incluye la radiación en los focos de enfermedad sintomática y voluminosa, la administración intraventricular de quimioterapia por un reservorio de Ommaya o Rickham, y el tratamiento óptimo de la enfermedad sistémica (Tabla 56E6).

Radioterapia

La radioterapia se limita a áreas sintomáticas y zonas de enfermedad voluminosa, donde la penetración de los fármacos intratecales es limitada. Aunque la radioterapia es más eficaz que la quimioterapia en el tratamiento de las células tumorales en los espacios de Virchow Robin y vainas de raíces nerviosas, raramente se utiliza radiación craneoespinal en todo el neuroeje por la supresión de la médula ósea. Éste es un problema concreto en los pacientes con ML, porque muchos presentan metástasis sistémicas que requieren quimioterapia. La dosis de radiación es, aproximadamente, de 3.000 cGy, administrada en 2 semanas.

Ara-C intratecal tiene una toxicidad sistémica relativamente pequeña porque el fármaco que alcanza la circulación sistémica se desamina rápidamente. Las complicaciones neurológicas asociadas a ara-C intratecal incluyen mielopatía transversa, meningitis aséptica, encefalopatía, cefaleas y crisis epilépticas (Kesari y Batchelor, 2003).

Recientemente, se ha aprobado una formulación liposomal de liberación lenta de citarabina para uso IT en pacientes con meningitis linfomatosa (Glantz et al, 1999a, 1999b). Una ventaja importante de este fármaco es que las concentraciones citotóxicas de citarabina ($> 0,1$ pg/ml) se mantienen en el LCR durante 2 semanas. En un estudio aleatorio de 28 pacientes con meningitis linfomatosa tratada con citarabina (cada 2 semanas) o ara-C (dos veces por semana), la tasa de respuesta en los pacientes tratados con citarabina fue significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con ara-C (71 frente al 15%) (Glantz et al, 1999b). En los pacientes tratados con citarabina liposomal el tiempo transcurrido hasta la progresión neurológica fue mayor, igual que la mejoría en el KPS, en comparación con los pacientes tratados con ara-C. Un segundo estudio en fase III comparó la eficacia de MTX IT y citarabina en el tratamiento de ML por tumores sólidos. La citarabina fue ligeramente más eficaz en cuanto a la respuesta citológica (26 frente al 20%, $p = 0,76$) y la supervivencia media (105 frente a 78 días, $p = 0,15$). El tratamiento con citarabina fue significativamente mejor en cuanto a retardar el intervalo de tiempo transcurrido hasta la progresión neurológica (58 frente a 30 días, $p = 0,007$) (Glantz et al, 1999a). Hasta en el 60% de los pacientes tratados con citarabina puede producirse aracnoiditis. Sin embargo, la dexametasona oral (4 mg dos veces al día durante 5 días) reduce significativamente la frecuencia de aracnoiditis.

El ara-C sistémico en dosis altas (3 g/m² cada 12 horas) penetra bien en el SNC, y a veces se utiliza en los pacientes con leucemia o LNH con enfermedad sistémica y del SNC.

La tio-TEPA (N, N', N"-trietilenetiofosforamida) es un agente alquilante activo frente a diversos tumores, como la leucemia y el cáncer de mama. Se administran dosis de 10 mg dos veces por semana. Su utilidad posiblemente está limitada por su rápida eliminación del LCR. Sin embargo, en un ensayo aleatorio de quimioterapia IT en pacientes con ML, la tio-TEPA fue tan eficaz como el MTX, pero fue menos tóxica.

A diferencia de la quimioterapia combinada para muchos cánceres sistémicos, no se ha observado que las combinaciones de fármacos IT sean más eficaces que los agentes individuales, y tienden a ser más tóxicos.

Aunque la quimioterapia IT se considera generalmente el tratamiento estándar de las ML, junto con radioterapia, su utilidad se ha puesto en entredicho. Un estudio para evaluar el beneficio de la quimioterapia intraventricular además del tratamiento sistémico y la radiación del campo afectado en pacientes con ML por cáncer de mama no mostró ningún beneficio en la supervivencia ni una mejor respuesta neurológica. Además, la quimioterapia intratecal se asoció con un riesgo aumentado de neurotoxicidad (Boogerd et al, 2004).

Terapia sistémica y hormonal

Las dosis altas de metotrexato intravenoso alcanzan niveles potencialmente citotóxicos en el LCR, y algunos datos apoyan su utilidad en los pacientes con ML. En un estudio, pacientes con ML de tumores sólidos fueron tratados con dosis altas de metotrexato intravenoso con rescate con ácido folínico. Se produjo un aclaramiento citológico del LCR en 13 de 16 pacientes, en comparación con 9 de 15 controles

retrospectivos tratados con metotrexato intratecal (Glantz et al, 1998). La capecitabina, profármaco oral del 5-fluorouracilo, puede ser útil en la extensión meníngea del cáncer de mama. Un estudio de casos demostró una respuesta duradera a la monoterapia con capecitabina en un paciente con ML por cáncer de mama. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para seguir evaluando el papel de este fármaco en el tratamiento de las ML (Rogers et al, 2004). La terapia hormonal puede ser ocasionalmente beneficiosa en los pacientes con ML causadas por tumores sensibles a las hormonas, como el cáncer de mama y el de próstata (Wen y Fine, 1997).

Pronóstico

Sin tratamiento, los pacientes con ML suelen sobrevivir sólo 1-2 meses, y sólo en casos infrecuentes alcanzan una supervivencia a largo plazo. El buen pronóstico se asocia con sexo femenino, historia de tumor intraparenquimatoso, duración corta de los síntomas y enfermedad sistémica controlada. El pronóstico negativo se asocia con una edad mayor de 55 años, aumento de proteínas en el LCR, hipoglucorraquia, mala puntuación en la KPS, parálisis de pares craneales, encefalopatía carcinomatosa, metástasis voluminosas concomitantes en el SNC, enfermedad sistémica mal controlada y bloqueo persistente del LCR (Gleissner, 2006). La presencia de encefalopatía en el caso de las ML también se asocia con mal pronóstico. En un estudio de cohortes de 40 pacientes, 10 tenían una encefalopatía relacionada con las ML. La supervivencia media fue de 10 semanas en el grupo de encefalopatía, en comparación con 24 semanas en el grupo sin encefalopatía asociada con ML (Chamberlain et al, 2004). La mala supervivencia también se asocia con una obstrucción del flujo de LCR en caso de ML. Las obstrucciones del flujo con frecuencia se corrigen con radiación, pero se asocian con progresión tumoral, neurotoxicidad y toxicidad sistémica cuando se administra quimioterapia intratecal. La obstrucción del flujo de LCR no corregible se ha asociado con una supervivencia significativamente más corta (0,7 meses) en comparación con el flujo de LCR normal (6,9 meses) y los bloqueos de flujo anormales, pero corregibles (13,0 meses). Con tratamiento, la supervivencia media de los pacientes con ML aumenta de 3 a 6 meses (Posner, 1995). Los pacientes con linfoma no hodgkiniano y cáncer de mama tienden a responder mejor al tratamiento que los que tienen otros cánceres, y el porcentaje de supervivientes a largo plazo entre estos subtipos de tumores es más alto. La tasa de supervivencia a un año por cáncer de mama es aproximadamente del 11%, mientras que el del LNH es del 6-23%. En general, los déficits neurológicos fijos, como la parálisis de los pares craneales o la paraplejía, no mejoran significativamente con el tratamiento, si bien las encefalopatías pueden mejorar espectacularmente.

Tratamientos más nuevos

Se están investigando programas de tratamiento más eficaces para las ML. Las estrategias que se están evaluando incluyen la administración intratecal de fármacos como busulfano, gemcitabina, mafosfamida, topotecano, rituximab, anticuerpos monoclonales radiomarcados, inmunotoxinas, interleucina-2 y terapia génica mediada por virus. También se están examinando opciones terapéuticas para la hipertensión intracraneal asociada con las ML. En un reciente estudio de 37 pacientes con ML, 27 presentaron una mejoría de los síntomas relacionados con la hipertensión intracraneal después de la colocación de una derivación ventriculoperitoneal (Omuro et al, 2005).