

---

# Guía clínica de neuro-oncología

---

© 2011 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2011  
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta  
Tel.: 91 804 63 33 - [www.youandussa.com](http://www.youandussa.com)  
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-694-8523-1

DL:

# PARTICIPANTES

*Coordinador y Editor de la guía:*

**Dr. Juan Manuel Sepúlveda Sánchez**

Servicio de Oncología Médica, Unidad Multidisciplinar de Neurooncología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Autores:*

**Dr. Manuel Barón Rubio**

Unidad de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dra. Begoña Caballero Perea**

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

**Dr. Ignacio García Escobar**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Elena Garralda Cabanas**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Pedro González León**

Servicio de Neurocirugía y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Carlos Grande García**

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Aurelio Hernández Laín**

Servicio de Neuropatología y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Amaya Hilario Barrio**

Servicio de Neurorradiología y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Alicia Hurtado Nuño**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dra. Pilar Jerez Fernández**

Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

**Dr. Iñaki Juez Martel**

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

**Dra. Carmen Martín Llorente**

Unidad de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dr. Xabier Mielgo Rubio**

Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dr. Fernando Moreno Antón**

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid

**Dra. Clara Olier Gárate**

Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

**Dr. Ángel Pérez Núñez**

Servicio de Neurocirugía y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. José Pérez Regadera**

Servicio de Oncología Radioterápica y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Ana Ramos González**

Servicio de Neuroradiología y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Virginia Rodríguez González**

Servicio de Oncología Radioterápica y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dra. Elena Salvador Álvarez**

Servicio de Neuroradiología y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Álvaro Sánchez Ferro**

Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Juan Manuel Sepúlveda Sánchez**

Servicio de Oncología Médica y Unidad Multidisciplinar de Neurooncología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Dr. Guillermo de Velasco Oria de Rueda**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Coordinadora científica de las guías OncoSur:*

**Dra. Cristina Grávalos Castro**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

*Coordinadora técnica de las guías OncoSur:*

**María Eugenia López Muñoz**

Licenciada en Sociología y en Ciencias del Trabajo

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA .....	1
1. TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS.....	5
1.1. Protocolo diagnóstico inicial .....	5
1.2. Protocolo radiológico en tumores cerebrales.....	7
1.3. Clasificación y diagnóstico histológico de los tumores cerebrales.....	13
1.4. Tratamiento quirúrgico de gliomas de alto grado .....	21
1.5. Tratamiento quirúrgico de los tumores cerebrales primarios de bajo grado .....	29
1.6. Tratamiento postquirúrgico del glioblastoma .....	33
1.7. Tratamiento postquirúrgico de los astrocitomas anaplásicos.....	39
1.8. Tratamiento complementario de los oligodendrogliomas anaplásicos.....	43
1.9. Tratamiento postquirúrgico de los gliomas de bajo grado .....	47
1.10. Tratamiento complementario postquirúrgico del meduloblastoma y PNET del adulto .....	53
1.11. Tratamiento del linfoma primario del SNC.....	65
1.12. Manejo de los tumores cerebrales menos frecuentes: Ependimomas y tumores germinales.....	73
2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS SISTÉMICAS .....	83
2.1. Carcinomatosis meníngea.....	83
2.2. Compresión medular: Manejo y tratamiento .....	93
2.3. Síndromes paraneoplásicos neurológicos.....	101
2.4. Tratamiento de las crisis comiciales en el paciente oncológico .....	121
3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS.....	135
3.1. Complicaciones derivadas de la quimioterapia.....	135
3.2. Complicaciones derivadas de la radioterapia .....	157

# INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez

Los tumores cerebrales primarios suponen un importante problema de salud al ser enfermedades de mal pronóstico vital y que provocan un marcado deterioro funcional. Diversos estudios epidemiológicos norteamericanos estiman que la incidencia de todos los tumores cerebrales primarios es de 12 casos por cada 100.000 habitantes/año, siendo la incidencia específica de los tumores de alto grado de 7 casos por cada 100.000 habitantes/año (1, 2). En España, según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, la tasa bruta de mortalidad secundaria a neoplasias del SNC fue, en el año 1998, de 6,5 por 100.000 hombres y 4,6 por 100.000 mujeres, y provocan el 2,4% de las muertes por cáncer. En menores de 15 años, estas neoplasias suponen el 19% de las muertes por enfermedades oncológicas (3). La distribución por histologías en EE.UU. ha sido analizada por el grupo CBTRUS, que agrupa un total de 39 registros de cáncer y se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1**  
**Distribución por subtipos histológicos de los tumores cerebrales (4)**

Tipo	Frecuencia %
Glioblastoma (astrocitoma grado IV de la OMS)	18
Astrocitoma grados I-III de la OMS	7,4
Oligodendrogliomas	2,1
Ependimomas (todos los grados)	1,9
Tumores embrionarios	1
Craneofaringioma	0,8
Linfoma cerebral primario	2,5
Tumores de las vainas nerviosas (neurinoma y otros)	8,7
Tumores hipofisarios	12,2
Meningiomas (todos los grados)	33,4
Otros	12,4

Tomando una tasa bruta de incidencia de los tumores primarios del SNC de 6,5 casos por 100.000 habitantes/año y considerando una población total de las áreas del sur de la Comunidad Autónoma de Madrid, cuyos hospitales forman parte del grupo Oncosur, de 2.200.000 habitantes, la incidencia prevista de estas neoplasias en esta zona es de aproximadamente 143 casos al año. Según datos del Informe del Quinquenio 1999-2003 del registro de tumores del Hospital 12 de Octubre, los tumores del Sistema Nervioso Central representan el 4,7% de los pacientes atendidos por cáncer.

En el campo de la neurooncología, al problema de los tumores primarios del SNC hemos de sumar el de las complicaciones neurológicas relacionados con las neoplasias sistémicas (metastásicas y no metastásicas) que son una de las causas más importantes de pérdida funcional en los pacientes oncológicos. En este sentido, se estima que el 20% de los pacientes con cáncer presenta síntomas neurológicos, porcentaje que está creciendo en los últimos años debido tanto a un aumento en la supervivencia de estos enfermos como a la mayor actividad de los agentes antitumorales a nivel sistémico, pero sin tanta eficacia en el Sistema Nervioso Central debido a la dificultad de estos agentes para atravesar la barrera hematoencefálica. La cantidad de fármacos y técnicas radioterápicas utilizados en oncología está en crecimiento, así como el número de líneas terapéuticas de las que se benefician los enfermos con cáncer. Estos fenómenos han supuesto un número creciente de casos con problemas neurológicos secundarios (toxicidad sobre el Sistema Nervioso Central y Periférico) que son de difícil caracterización y manejo terapéutico.

Con el objetivo de aumentar la tasa de curación, así como mejorar el control sintomático y la calidad de vida de los pacientes neurooncológicos, su diagnóstico y tratamiento deben ser abordados con un enfoque multidisciplinar en el que participen, de forma coordinada e interactiva, neurocirujanos, neurooncólogos, neurorradiólogos, neuropatólogos, neurólogos, oncólogos médicos, oncólogos de radioterapia, hematólogos, médicos de Atención Primaria, personal de enfermería, psicólogos, médicos de cuidados paliativos y otros profesionales. El grupo Oncosur está realizando una importante tarea de integración de los profesionales implicados en el tratamiento del cáncer y la elaboración de guías clínicas

que unifiquen y optimicen el diagnóstico y tratamiento de los procesos neoplásicos en hospitales que comparten un área geográfica determinada.

Durante los últimos años, y coincidiendo con un importante desarrollo de la neurooncología, ha existido una importante interrelación de los profesionales de distintas especialidades encargados de diagnosticar y tratar tanto tumores cerebrales como complicaciones neurológicas del cáncer en el ámbito de Oncosur. Esta colaboración se ha traducido en la elaboración de la presente guía clínica, que nace con la intención de facilitar la toma de decisiones clínicas en entidades complejas como los tumores cerebrales y las complicaciones neurológicas del cáncer; basándose en la mejor evidencia científica disponible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davis FG, McCarthy BJ MS. Centralized databases available for describing primary brain tumor incidence, survival, and treatment: Central Brain Tumor Registry of the United States;; Surveillance Epidemiology, and End Results and National Cancer Data Base. *Neuro-Oncology*. 1999;1:205.
2. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wielmels JL. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* 2007;25:867.
3. Martínez-García C, Sánchez Pérez MJ y Peris Bonet. Epidemiología. En *Tumores del Sistema Nervioso Central en el adulto y en la infancia*. Arráez MA, Herruzo I, Achua T, Benavides M (Eds). Nova-Sidonia Editorial Madrid 2003.
4. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005 [www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org).



# 1. TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

## 1.1. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO INICIAL

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez

El diagnóstico de sospecha de una neoplasia cerebral se realiza mediante los datos obtenidos de una correcta anamnesis (motivo principal de la consulta, antecedentes médicos de interés, antecedentes familiares, situación funcional basal, medicación habitual e historia del proceso actual) y de la exploración física (neurológica y general). Los signos o síntomas que motivan la solicitud de una prueba de neuroimagen con el fin de confirmar o descartar un tumor cerebral, son los siguientes:

1. Trastorno focal neurológico de topografía central, que progresa a lo largo de días, semanas o meses.
2. Epilepsia de nueva aparición en mayores de 20 años
3. Cefalea inexplicada por otras patologías, especialmente si va acompañada de signos focales neurológicos o datos de hipertensión intracraneal.

Además de los anteriores síntomas y signos, algunos pacientes pueden presentar alteraciones cognitivas como inatención, somnolencia, falta de concentración, pérdida de iniciativa y espontaneidad, alteraciones del lenguaje, irritabilidad, cambio en el carácter, labilidad emocional, alteraciones de orientación espacial y apraxias. En ocasiones, estos síntomas forman parte de síndromes característicos con alta capacidad localizadora como el síndrome frontal (apatía, abulia, pérdida de iniciativa, fallos en las maniobras alternantes). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes pueden aparecer alteraciones cognitivas menos específicas, sin que sea posible realizar un diagnóstico topográfico preciso. En cualquiera de los casos, ante un paciente con este tipo de clínica debe solicitar-

se una prueba de imagen para descartar una alteración estructural si no se puede realizar un diagnóstico clínico preciso.

La prueba de imagen solicitada inicialmente, tomografía computerizada (TC) o resonancia magnética (RM), dependerá de la situación clínica del paciente pues ambas tienen indicaciones complementarias. La TC está indicada en enfermos inestables, con sospecha de hemorragia intracraneal y es útil en la detección de lesiones óseas en calota o con calcificaciones parenquimatosas. Sin embargo, la RM, es una técnica que tiene mayor resolución y que caracteriza mejor la mayoría de las lesiones intracraneales por lo que, siempre que no exista una contraindicación absoluta, debe realizarse antes de planificar el tratamiento de una lesión neoplásica intracraneal.

Los tumores primarios de la médula espinal son neoplasias infrecuentes que cursan característicamente como un síndrome centromedular progresivo mientras que los tumores intrarraquídeos extramedulares producen inicialmente dolor nociceptivo por infiltración de las estructuras raquídeas o bien dolor neuropático por irritación del nervio espinal correspondiente. Cuando comprimen la médula espinal aparece en primer lugar piramidalismo ipsilateral seguido de hipoestesia ascendente tacto-algésica contralateral por afectación del haz espinotalámico y finalmente trastornos esfinterianos, síndrome cordonal posterior y paraparesia. Ante la sospecha de una lesión medular, es necesario solicitar una RM espinal si no existe una contraindicación absoluta, pues es la técnica con mayor definición.

## 1.2. PROTOCOLO RADIOLÓGICO EN TUMORES CEREBRALES

Ana Ramos González, Amaya Hilario Barrio y Elena Salvador Álvarez

El estudio radiológico de los tumores cerebrales ha mejorado notablemente desde la implantación de la resonancia magnética (RM), siendo ésta la técnica de elección en la evaluación de esta patología. La tomografía computerizada (TC) tiene un papel limitado en este contexto y se utiliza actualmente en situaciones de urgencia, para valoración de la calota o caracterizar lesiones calcificadas.

### 1.2.1. ESTUDIO INICIAL POR RM

En el estudio inicial de un tumor cerebral se realiza una amplia batería de secuencias radiológicas con la finalidad de ayudar a una mejor caracterización y tratamiento del tumor; especialmente si el paciente va a ser intervenido quirúrgicamente. En la RM de diagnóstico se realizan las siguientes secuencias:

#### 1.2.1.1. *Secuencias convencionales sin contraste*

Incluyen también secuencias sagital potenciada en T1, axial potenciada en T2 y FLAIR y coronal T2 o FLAIR. Es necesario también realizar secuencia de difusión para determinar los valores de coeficiente de difusión aparente que se correlaciona con la celularidad tumoral.

#### 1.2.1.2. *RM perfusión*

Consiste en secuencias dinámicas de susceptibilidad con contraste. Mide los cambios de señal (pérdida de señal) que origina un agente paramagnético intravascular en su paso por el sistema cerebro vascular. El contraste paramagnético produce susceptibilidades magnéticas locales con disminución de la señal proporcional al radio del vaso. Esta secuencia mide de forma indirecta la angiogénesis tumoral a través del

volumen sanguíneo cerebral relativo, obtenido en el post proceso de las imágenes.

Siempre que sea posible obtenemos la secuencia con técnica eco de gradiente T2\*, que son más rápidas y requieren menor cantidad de contraste. Se administra contraste de doble concentración 1,0 mmol/ml a una dosis de 0,2 ml/kg y a una velocidad de 4-5 cc/seg. A continuación inyectamos 20 ml de suero salino a la misma velocidad para impedir que el contraste quede retenido en los sistemas de inyección. Es una secuencia muy rápida que tarda 1-2 segundos en obtener todos los cortes sobre el cerebro. La repetimos varias veces alrededor de 40 pases antes, durante y después de la administración del contraste.

Las secuencias de perfusión FSE T2 se reservan para aquellos casos en que existan artefactos por material metálico en el cráneo o en localizaciones muy comprometidas para las secuencias eco de gradiente, como son las estructuras muy cercanas a la base del cráneo. Existen distintas técnicas para intentar corregir el efecto del extravasado; la administración previa de 2 cc inmediatamente antes de la inyección que actúa como dosis de pre carga es una solución fácil y rápida.

### ***1.2.1.3. Secuencias convencionales con contraste***

Se obtienen al menos secuencias potenciadas en T1 con contraste en 2 planos y además se obtiene una secuencia volumétrica T1 con contraste, que sirve como secuencia para la intervención quirúrgica con navegador o para guiar biopsias. Son muy útiles las secuencias FLAIR con contraste cuando sospechamos diseminación o invasión meníngea.

### ***1.2.1.4. Secuencias de RM espectroscópica***

La espectroscopia de protón con resonancia magnética (1H RME) es un método no invasivo que nos proporciona información del perfil bioquímico del tejido cerebral. Podemos medir fácilmente 9 metabolitos y lípidos móviles en 1H RME, que seleccionaremos dependiendo de la patología que se estudie. Para obtener el estudio de RM espectroscópica, se realizan secuencias univoxel con TE de 35 msec. Únicamente se obtienen secuencias univoxel de TE largo o secuencias multivoxel cuando existen sospechas de que pueda tratarse de otra patología con la

que hay que hacer un diagnóstico diferencial como placas pseudotumorales en la enfermedad desmielinizante cerebral o metástasis. Las secuencias de RM-espectroscopia se localizan sobre secuencias T1 con contraste o sobre secuencias FLAIR si se trata de un tumor no captante. Se intentan evitar las zonas de posibles necrosis o quistes.

### **1.2.1.5. Secuencias de tensor de difusión**

Se obtienen con aproximadamente 25 direcciones espaciales y nos permiten definir la relación de los tumores con los tractos y vías más importantes y, por tanto, facilita la planificación neuroquirúrgica. No se realizan de rutina y se reservan para aquellos tumores donde existen dudas sobre la posible afectación de vías o tractos importantes, como la vía piramidal por el tumor o el neurocirujano necesita conocer la situación de dichas estructuras. Es especialmente útil la valoración de las reconstrucciones de los mapas de colores previo a la reconstrucción y estudio los propios tractos.

### **1.2.1.6. Secuencias funcionales**

Estas secuencias tampoco se realizan rutinariamente en todos los tumores. Se obtienen en un segundo tiempo, tras el estudio diagnóstico previo cuando es necesario verificar la localización de las áreas elocuentes motoras o del lenguaje. En los estudio funcionales del lenguaje, dependiendo de los paradigmas utilizados obtenemos predominantemente el área de Broca o el área de Wernicke, pero es frecuente encontrar múltiples zonas de activación que corresponden a áreas de asociación. En la localización del córtex motor, además de los estudios funcionales más habituales con movimiento de la mano se pueden asociar también paradigmas con movimiento de distintas partes del cuerpo según la localización del tumor (boca, lengua, pie, etc.).

## **1.2.2. RM POSTQUIRÚRGICA**

Se realiza en las primeras 72 horas tras la cirugía. Se adquieren secuencias potenciadas en T1 en 2 planos, generalmente sagital y axial, y secuencias en el plano axial potenciadas en T2, FLAIR, así como secuencias en difusión. Las secuencias con contraste potenciadas en T1 deben

ser iguales en plano y en grosor de corte a las secuencias realizadas sin contraste. Es imprescindible disponer de secuencias T1 sin y con contraste en los mismos planos para diferenciar captación tumoral de zonas de hemorragia postquirúrgica. Las secuencias en difusión permiten determinar posibles regiones de isquemia postquirúrgica que posteriormente pueden captar en estudios sucesivos.

### **1.2.3. RMs DE SEGUIMIENTO**

Todas las RM de pacientes con tumor cerebral se realizan utilizando secuencias convencionales sin y con contraste, así como secuencias de RM-perfusión e IH-RME univoxel con TE corto. Si no existe tejido tumoral en los estudios de seguimiento, se suprime la secuencia de IH-RME.

En los gliomas de alto grado se realizará una RM craneal después de finalizar el tratamiento con quimio/radioterapia y después cada 3 meses el primer año, si no existe empeoramiento clínico.

En los gliomas de bajo grado, el seguimiento radiológico será individualizado y dependerá del tratamiento inicial (cirugía u observación), el diagnóstico histológico, la clínica neurológica que presente el paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad. Para los pacientes estables clínicamente, y sin datos de sospecha de transformación a alto grado, se realizará un control por RM cada 6 meses los primeros dos años y después cada año, si no hay empeoramiento clínico.

### **1.2.4. VALORACIÓN RADIOLÓGICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Con el objetivo de evaluar la respuesta a los agentes quimioterápicos, se han propuesto varios criterios clínico-radiológicos que tienen en cuenta el comportamiento de los tumores cerebrales en la TC y en la RM. Los criterios de McDonald se publicaron inicialmente en 1990 y han sido los más utilizados en neurooncología, especialmente en ensayos clínicos. Sin embargo, presentan importantes limitaciones, que se han hecho más patentes después de la introducción de fármacos antiangiog-

génicos, por lo que en los últimos años se está generalizado el uso de los nuevos criterios propuestos por Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group (Criterios RANO).

De forma rutinaria, la valoración radiológica de la respuesta al tratamiento (quimiorradioterapia o quimioterapia) de los tumores cerebrales de alto grado se realizará según los criterios de McDonald:

- A. **Respuesta completa:** ausencia de cualquier signo radiológico del tumor, incluyendo la ausencia de captación de contraste y reducción del área hipodensa, si existe mejoría o estabilización de los síntomas neurológicos, sin precisar tratamiento corticoideo.
- B. **Respuesta parcial:** reducción de al menos el 50% del tamaño del área con captación de contraste en su diámetro máximo con estabilización o mejoría clínica, manteniendo o habiendo reducido la dosis de esteroides.
- C. **Progresión de la enfermedad:** cualquier aumento del tamaño tumoral y empeoramiento de la sintomatología con dosis de esteroides estables o aumentados.
- D. **Enfermedad estable:** persistencia de más del 50% del tamaño tumoral inicial o las demás situaciones.

En los tumores de bajo grado y en los de alto grado que estén recibiendo tratamiento con antiangiogénicos, se considerarán las alteraciones en secuencias de TR largo como lesiones evaluables no medibles. En el caso de que exista un aumento claro de estas lesiones, se considerará que el tumor está en progresión siempre que no sean secundarias a cambios postradioterapia o edema cerebral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Prognostic Value of Perfusion MR Imaging of High-Grade Arvinda et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol* (2009), vol. 94 (1), pp. 87-96
- Hirai et al. Astrocytomas: Long-Term Follow-Up Study. *American Journal of Neuroradiology* (2008) vol. 29 (8), pp. 1505-1510
- Hu et al. Optimized Preload Leakage-Correction Methods to Improve the Diagnostic

- Accuracy of Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging in Posttreatment Gliomas. *American Journal of Neuroradiology* (2010), vol. 31 (1), pp. 40-48
- Price et al. Correlation of MR Relative Cerebral Blood Volume Measurements with Cellular Density and Proliferation in High-Grade Gliomas: An Image-Guided Biopsy Study. *American Journal of Neuroradiology* (2010), pp. 1-6
- Sadeghi et al. Apparent Diffusion Coefficient and Cerebral Blood Volume in Brain Gliomas: Relation to Tumor Cell Density and Tumor Microvessel Density Based on Stereotactic Biopsies. *American Journal of Neuroradiology* (2008), vol. 29 (3), pp. 476-482
- McDonald DR et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* (1990), vol 8, pp.1277-80.
- Sibtain et al. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol* (2007), vol. 62 (2), pp. 109-19.
- Callot et al. (1)H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach. *Eur J Radiol* (2008), vol. 67 (2), pp. 268-74
- Wen, PY, Macdonald, DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963.



## 1.3. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LOS TUMORES CEREBRALES

Aurelio Hernández Laín

### 1.3.1. CLASIFICACIÓN. TIPOS HISTOLÓGICOS

El diagnóstico histológico de los tumores del SNC se basa en el sistema de clasificación y gradación publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La primera clasificación de la OMS se realizó en 1979 y fue revisada posteriormente en 1999 y 2007(1). La clasificación de la OMS combina el tipo específico de tumor con los diferentes grados histológicos, de forma que el diagnóstico histológico se correlaciona directamente con el grado histológico del tumor. En la tabla I se expone la última clasificación OMS de los tumores cerebrales. Los grados histológicos son un medio de predecir el comportamiento biológico de las diferentes neoplasias. Los grados de la OMS para los tumores cerebrales primarios son los siguientes:

- El **grado I** incluye lesiones de bajo potencial proliferativo y localizadas (no infiltrantes), con posibilidad de curación tras resección quirúrgica. El ejemplo más típico es el astrocitoma pilocítico.
- El **grado II** incluye lesiones de baja actividad proliferativa pero que son infiltrantes, por lo que tienden a recurrir y a progresar hacia grados más avanzados de malignidad.
- El **grado III** incluye lesiones con malignidad histológica, esto es, con actividad mitótica elevada y anaplasia.
- El **grado IV** incluye lesiones con elevada actividad mitótica y necrosis, que se asocian con un comportamiento agresivo del tumor. El ejemplo más típico es el glioblastoma y la mayoría de los tumores embrionarios.

**Tabla I**  
**Clasificación histológica de la OMS 2007**

<b>I. Tumores neuroepiteliales</b>				
<b>A. Tumores gliales</b>				
<b>Tumores astrocíticos</b>				
Astrocitoma de células gigantes subependimario	Grado I			
Astrocitoma pilocítico	Grado I			
Astrocitoma pilomixóide		Grado II		
Xantastrocitoma pleomórfico		Grado II		
Astrocitoma difuso, incluye variantes: protoplásmico, gemistocítico y fibrilar		Grado II		
Astrocitoma anaplásico			Grado III	
Glioblastoma, incluye variantes glioblastoma de células gigantes y gliosarcoma				Grado IV
<b>Tumores oligodendrogliales</b>				
Oligodendroglioma		Grado II		
Oligodendroglioma anaplásico			Grado III	
<b>Oligoastrocitomas</b>				
Oligoastrocitoma		Grado II		
Oligoastrocitoma anaplásico			Grado III	
<b>Tumores ependimarios</b>				
Subependimoma	Grado I			
Ependimoma mixopapilar	Grado I			
Ependimoma, incluye variantes: celular, papilar, células claras, taniocítico.		Grado II		
Ependimoma anaplásico			Grado III	
<b>Tumores neuroepiteliales de origen incierto</b>				
Glioma angiocéntrico	Grado I			
Glioma coroide del tercer ventrículo		Grado II		
Astroblastoma (no grado actualmente)				
<b>B. Tumores neuronales y neurogliales mixtos</b>				
Gangliocitoma	Grado I			
Ganglioglioma	Grado I			
Ganglioglioma anaplásico			Grado III	
Astrocitoma y ganglioglioma desmoplásico infantil	Grado I			
Tumor neuroepitelial disembrionárico	Grado I			
Neurocitoma central		Grado II		
Neurocitoma extraventricular		Grado II		
Liponeurocitoma cerebeloso		Grado II		
Paraganglioma espinal	Grado I			
Tumor glioneuronal papilar	Grado I			
Tumor glioneuronal formador de rosetas del 4.º ventrículo	Grado I			

Continúa

**Tabla I**  
**Clasificación histológica de la OMS 2007 (continuación)**

<b>C. Tumores no gliales</b>				
<b>Tumores embrionarios</b>				
Meduloblastoma, que incluye variantes: desmoplásico, con gran nodularidad, anaplásico y de células grandes				Grado IV
Tumores neuroectodérmicos primitivos del SNC (PNET), que incluyen variantes: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, meduloepitelioma y ependimoblastoma				Grado IV
Tumor rabdoide/teratoide atípico				Grado IV
<b>Tumores del plexo coroideo</b>				
Papiloma del plexo coroideo	Grado I			
Papiloma del plexo coroideo atípico		Grado II		
Carcinoma del plexo coroideo			Grado III	
<b>Tumores del parénquima pineal</b>				
Pineocitoma	Grado I			
Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia		Grado II	Grado III	
Pineoblastoma				Grado IV
Tumor papilar de la región pineal		Grado II	Grado III	
<b>II. Tumores meníngeos</b>				
<b>A. Tumores de células meningoteliales</b>				
Meningioma, incluye variantes: meningotelial, fibroso, transicional, psamomatoso, angiomatoso, microquístico, secretorio, rico en linfocitos, metaplásico	Grado I			
Meningioma atípico, de células claras y cordoide		Grado II		
Meningioma anaplásico, rabdoide y papilar			Grado III	
Hemangiopericitoma		Grado II		
Hemangiopericitoma anaplásico			Grado III	
Hemangioblastoma	Grado I			
<b>B. Tumores mesenquimales, no meningoteliales</b> incluyen: lipoma, liposarcoma, angiolipoma, hibernoma, tumor fibroso solitario, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, leiomioma, leiomiomasarcoma, rabdomioma, rabdomyosarcoma, condroma, osteoma, osteocondroma, osteocondrosarcoma, osteosarcoma, hemangioma, hemangiendotelio epitelioide, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma Ewing-pNET. Grados variables segun histología y comportamiento clínico				
<b>C. Lesiones melanocíticas primarias</b> , incluyen melanosis difusa o melanomatosis, melanocitoma y melanoma maligno. Grados variables según histología y comportamiento clínico				
<b>III. Tumores de células germinales</b> , incluyen germinoma, teratoma, carcinoma embrionario, tumor del seno endodérmico, coriocarcinoma y tumores germinales mixtos. Grados variables segun histología y comportamiento clínico				

*Continúa*

**Tabla I**  
**Clasificación histológica de la OMS 2007 (continuación)**

<b>IV. Tumores de la región selar</b>				
Craneofaringioma	Grado I			
Tumor de célula granular de la neuro-hipófisis	Grado I			
Pituicitoma	Grado I			
Oncocitoma fusocelular de adenohipófisis	Grado I			
<b>V. Linfomas primarios.</b> Grados variables según histología y comportamiento clínico				
<b>VI. Tumores de los nervios craneales y espinales</b>				
Schwanoma (neurinoma, neurilemoma), que incluye variantes: celular, plexiforme y melanótico	Grado I			
Neurofibroma y neurofibroma plexiforme	Grado I			
Perineurinoma	Grado I			
Tumor maligno de la vainas nerviosas				
<b>VII. Metástasis cerebrales</b>				

### 1.3.1.1. Gliomas

Los gliomas suponen el 80% del total de las neoplasias intracraneales primarias y se definen como aquellos tumores que supuestamente se originan de células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias) probablemente tras la transformación neoplásica de células pluriptenciales o progenitoras. Para cada una de estos tipos celulares existen varios grados de agresividad biológica.

### 1.3.1.2. Tumores astrocitarios

Este subtipo es el más frecuente dentro de los gliomas. La clasificación de la OMS reconoce cuatro grados de malignidad según criterios morfológicos. Los astrocitomas pilocíticos se consideran tumores de grado I. Los astrocitomas difusos (grado II) son lesiones con aumento de la celularidad y atipia pero sin mitosis ni proliferación vascular ni áreas de necrosis. Los astrocitomas anaplásicos o de grado III pueden presentar mitosis pero no proliferación vascular o necrosis. El glioblastoma (GBM) es el astrocitoma grado IV y se caracteriza por presentar una actividad miótica aumentada, junto con proliferación vascular y/o necrosis.

A nivel molecular, recientemente se ha identificado que la mutación del gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH1), o menos frecuentemente de IDH2, está presente en la mayoría de los astrocitomas grado II y III así como en los oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, lo que sugiere un origen inicial común de todos estos tipos de gliomas.

Posteriormente, en los astrocitomas, es muy frecuente la mutación del gen supresor TP53, también desde fases precoces de la oncogénesis.

Cuando a la pérdida de función de p53 se suman otras alteraciones moleculares como pérdida de genes supresores CDKN2A, CDKN2B ó p14ARF, amplificación de CDK4 ó CDK6, pérdida de función de pRB o pérdida de 10q, se produce una progresión en el grado tumoral hasta llegar al desarrollo de un GBM. Sin embargo, algunos GBM aparecen *de novo*, no derivan de la malignización de astrocitomas de más bajo grado, y se caracterizan por presentar frecuentemente amplificación de EFGR, mutación de PTEN y ausencia de mutación en IDH1.

Otra alteración importante en todos los gliomas es la metilación del promotor de diversos genes implicados en la oncogénesis. Este fenómeno produce el silenciamiento del gen implicado. Uno de los genes frecuentemente metilados es MGMT, que codifica para una proteína (metilguanina-metil-transferasa) que se encarga de la reparación del ADN inducida por agentes alquilantes como los utilizados en el tratamiento quimioterápico de los gliomas. Existen diversos estudios que correlacionan la metilación del promotor de MGMT con una mejor respuesta a la quimioterapia del GBM, al no poderse reparar los daños genómicos inducidos por los citotóxicos.

#### **1.3.1.2. Tumores oligodendrogliales**

Estas neoplasias tienen una apariencia morfológica característica cuando se fijan en parafina, pues sus células presentan halos claros perinucleares. El sistema de clasificación de la OMS les diferencia en dos grados de malignidad. Los oligodendrogliomas anaplásicos (grado III) presentan importante aumento de la celularidad, una elevada tasa mitótica y proliferación vascular prominente mientras que los oligodendrogliomas (grado II) no tienen ninguna de estas alteraciones. Los tumores oligodendroglia-

les han adquirido protagonismo en la última década, al ser los primeros tumores cerebrales quimiosensibles. En 1998 se correlacionó la quimiosensibilidad de los oligodendrogliomas con alteraciones genéticas concretas, la deleción del brazo corto del cromosoma 1 del brazo largo del cromosoma 19 (1p y 19q).

### ***1.3.1.3. Oligoastrocitomas***

Tumores gliales compuestos por una mezcla de poblaciones de células neoplásicas de morfología tanto astrocitaria como oligodendroglioma. Se dividen en oligoastrocitoma, tumores que pueden presentar atipia y mitosis ocasionales y oligodendroglioma anaplásico, que se caracterizan por evidenciar un alto índice mitótico, pudiendo presentar proliferación endotelial. Los oligoastrocitomas anaplásicos que presentan necrosis deben clasificarse como "glioblastoma con componente oligodendroglioma".

### ***1.3.1.4. Tumores ependimarios***

Por lo general, son tumores de bajo grado. Los ependimomas anaplásicos presentan una alta celularidad, alto índice mitótico o proliferación endotelial.

## **1.3.2. TUMORES EMBRIONARIOS**

Son tumores compuestos por células primitivas indiferenciadas. Los dos tipos más frecuentes son el meduloblastoma, tumores que se localizan en la fosa posterior; y los PNET, de localización supratentorial.

## **1.3.3. MENINGIOMAS**

Son tumores originados en las células meningoteliales, reconociéndose varios grados de malignidad. Los meningiomas benignos (grado I), que son la mayoría de estos tumores; los meningiomas de grado II, que incluyen meningiomas de células claras, meningiomas cordoides y meningiomas atípicos o grado III, que se caracterizan por la presencia de más de

cuatro mitosis por 10 campos de gran aumento o tres o más de las siguientes características: aumento de la celularidad, células con una elevada relación núcleo/citoplasma, nucleolos prominentes, pérdida de patrón histológico típico y focos de necrosis. Si existe invasión cortical, los meningiomas benignos se comportan como meningiomas grado II de la OMS. Los meningiomas de grado III, incluyen meningiomas papilares, rabdoides y meningiomas anaplásicos (presentan características citológicas malignas evidentes o más de 20 mitosis por 10 campos de gran aumento). Tanto los meningiomas atípicos como los anaplásicos son más propensos a recidivar; a pesar de una resección quirúrgica completa.

#### 1.3.4. PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Para optimizar el estudio neuropatológico, tanto histológico como molecular, la muestra deberá enviarse al momento y en fresco. Si existe suficiente material, lo ideal es congelar una parte del tejido tumoral, que se almacenará en el banco de tumores, con el objetivo de realizar estudios moleculares, de interés asistencial o en el contexto de estudios de investigación. Si en la muestra remitida desde el quirófano existe tejido normal también conviene congelar un fragmento de éste para ser utilizado como control en estudios moleculares.

Una vez procesado el material incluido en parafina, se realizará el estudio morfológico convencional mediante técnicas de hematoxilina-eosina.

De los cortes histológicos disponibles, se elige el más adecuado para realizar el estudio inmunohistoquímico, con el objetivo de confirmar el diagnóstico histológico o predecir a las posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas (IDH1, p53, EGFR, PTEN, PDGFR y MIB-1). En determinados tumores (p.e., en los oligodendrogiales) también se realizan estudios genéticos con el método FISH (p.e., para detección de la delección de los cromosomas 1p y 19q) y/o con PCR, utilizando en este caso el bloque de tejido sano como control.

También se puede utilizar material congelado o procedente de parafina para realizar otros estudios moleculares como metilación de MGMT o mutaciones de IDH1 e IDH2.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editores. WHO Classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC; 2007.



## 1.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE GLIOMAS DE ALTO GRADO

Pilar Jerez Fernández, Ángel Pérez Núñez y Pedro González León

En los gliomas de alto grado, la edad, situación funcional del paciente y el grado e histología del tumor son los principales factores pronósticos (1). Además de estos factores, la cirugía citorreductora presenta un efecto beneficioso en la supervivencia de pacientes con esta patología, cuando se compara con la realización de biopsias. La craneotomía y resección tumoral está claramente indicada como una medida para salvar la vida en pacientes con hipertensión intracraneal y riesgo de herniación inminente, permitiendo al paciente acceder al tratamiento complementario (2). Por otro lado, los tumores localizados en sustancia gris profunda (ganglios basales o tálamo) son frecuentemente biopsiados (mediante estereotaxia o neuronavegación) sin exéresis, debido a la alta morbilidad asociada con los intentos de resección quirúrgica.

Entre estos extremos se encuentran la mayoría de los pacientes con gliomas de alto grado. Para ellos, la mayoría de los neurocirujanos defienden generalmente la máxima resección quirúrgica segura (1, 3, 4). Un análisis de veintiocho estudios de gliomas de alto grado sugirió firmemente un beneficio implícito en términos de supervivencia de pacientes con la mayor extensión de resección (5). Análisis recientes acerca de la calidad de vida muestran también un beneficio de la resección quirúrgica (6). Aun así, se mantiene la controversia debido a la ausencia de evidencia clase I que demuestre ventajas en la supervivencia de pacientes que sufren resección quirúrgica para citorreducción (7). En el presente capítulo se exponen las técnicas que permiten maximizar la resección quirúrgica y, finalmente, se propone un protocolo de tratamiento quirúrgico que se adapta a la evidencia de que disponemos en este contexto y que tiene en cuenta diversas recomendaciones realizadas por asociaciones neurooncológicas internacionales.

## **1.4.1. TÉCNICAS PARA MAXIMIZAR LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA SEGURA**

La cirugía de resección puede ser eficaz a la hora de mejorar la supervivencia de los pacientes pero debe evitar lesionar áreas elocuentes. Para ello existen distintas técnicas útiles que se han implementado en los últimos años.

### ***1.4.1.1. Neuroimagen aplicada a cirugía tumoral cerebral***

Los estudios de neuroimagen van más allá de los hallazgos puramente anatómicos y progresivamente se van incorporando a la planificación de la cirugía neurooncológica. Existen dos categorías:

- 1. Imagen fisiológica** (espectroscopia, perfusión cerebral y PET), que nos proporcionará información sobre la naturaleza y extensión del tumor en sí mismo.
- 2. Imagen funcional** (RM funcional, DTI, PET y magnetoencefalografía), que nos proporcionará información sobre el cerebro elocuente adyacente.

### ***1.4.1.2. Neuronavegación***

Dado que los gliomas son difusos e infiltrantes por su naturaleza y que determinar sus límites durante la cirugía puede ser difícil, la utilización de una guía por neuronavegación puede ayudar a localizar el tumor y determinar la extensión de resección (8, 9).

### ***1.4.1.3. RM intraoperatoria***

Es uno de los métodos más sólidos para solventar el desplazamiento cerebral que ocurre con los sistemas de neuronavegación, a medida que el tumor se va resecaando.

La combinación de la RM intraoperatoria de alto campo (1,5 T o mayor) junto a la recalibración de un sistema de neuronavegación obtiene como resultado el mayor grado de resección tumoral (10). Sin embargo, esta técnica es muy cara y puede prolongar notablemente el acto quirúrgico, por lo que está poco disponible.

#### **1.4.1.4. Mapeo electrofisiológico**

Aunque las pruebas de neuroimagen funcionales preoperatorias puedan ser incorporadas a muchos sistemas de neuronavegación, el mapeo electrofisiológico intraoperatorio permanece siendo el *gold standard* para identificar la corteza y los tractos de fibras subcorticales funcionales. Esto permite una resección tumoral más agresiva en áreas cerebrales tradicionalmente manejadas como inoperables debido a su proximidad a áreas críticas para el lenguaje (11).

El mapeo electrofisiológico cortical de superficie es útil para identificar los puntos de entrada seguros para la resección quirúrgica. Sin embargo, esta técnica no identifica las fibras subcorticales que pueden desviarse del origen en superficie. Por ello, el mapeo subcortical es crítico, particularmente en el mapeo motor y conviene que sea utilizado intermitentemente mientras la resección avanza (12).

#### **Resección guiada por fluoresceína**

Consiste en la administración de un agente farmacológico (5-ALA) disponible en fórmula oral y que se acumula en el tejido del glioma donde se metaboliza a protoporfirina IX y es fluorescente rosa cuando se expone a la luz entre 375 a 440 nm (13) que se localiza en el tumor pero no en el cerebro circundante.

La resección tumoral puede ser guiada por la fluoresceína visualizada durante la cirugía, permitiendo potencialmente al cirujano identificar el tejido tumoral que, de otro modo, podría no ser obvio en la craneotomía (4,14).

### **1.4.2. DEPÓSITO LOCAL DE AGENTES TERAPÉUTICOS**

A medida que la tecnología progresa, los cirujanos se encuentran mejor preparados para operar tumores cerebrales difíciles con mínimas complicaciones. A pesar de conseguir resecciones muy completas de los tumores de alto grado, existe un riesgo muy alto de recidiva debido a persistencia de células tumorales viables que infiltran el tejido cerebral sano. Aunque siempre se busque el perfeccionamiento, estamos llegando

a un momento donde los mayores avances en neurocirugía oncológica no vienen de mejoras en la técnica sino de avances en la liberación quirúrgica de agentes antitumorales que alteren la viabilidad de las células tumorales remanentes.

#### **1.4.2.1. Braquiterapia**

Se han investigado al menos dos formas de radioterapia local en el tratamiento de gliomas malignos: temporal a altas dosis y permanente a bajas dosis, este último ha mostrado eficacia discreta (15). Otro método es el *GliaSite* (consiste en la colocación de un balón inflable en la cavidad de resección de la craneotomía por un glioma maligno recurrente, a través del cual se deposita 1 ó 2 semanas después una solución acuosa de  $^{125}\text{I}$ , y se retira 3 ó 6 días después). Existen resultados seguros y prometedores, pero se necesitan estudios aleatorizados que confirmen la utilidad de estas técnicas (16, 17).

#### **1.4.2.2. Quimioterapia con agentes biodegradables**

En estudios controlados aleatorizados, los pacientes con glioma maligno recurrente a los que se les aplicaron los polímeros impregnados de carmustina (BCNU) tuvieron una supervivencia media más prolongada de forma significativa cuando se los comparó con los que sufrieron sólo simple resección quirúrgica (18).

### **1.4.3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO**

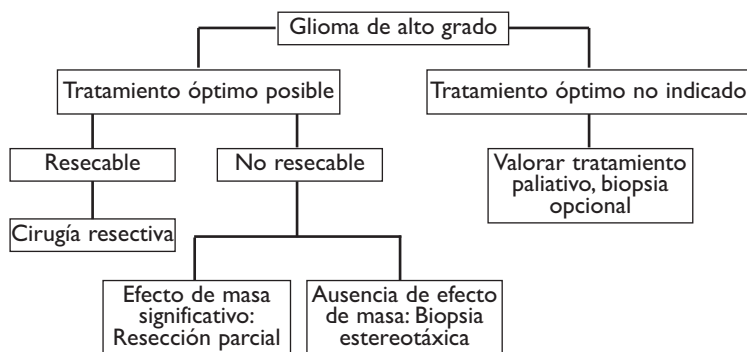
En la figura 1 se resume el algoritmo quirúrgico de los gliomas de alto grado, que es acorde con los datos bibliográficos disponibles, presentados más arriba, y que sigue las recomendaciones de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) y la Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (19), así como las de ESMO 2005(20), de las recomendaciones de la ESMO.

Además de evaluar todos los datos referentes al tumor (localización anatómica, comportamiento radiológico, multicentricidad) es necesario considerar si la situación clínica del paciente le permite afrontar el trata-

miento óptimo con cirugía seguida de quimiorradioterapia. En el caso de que la situación neurológica sea muy pobre y no mejorable mediante un *debulking*; el índice de Karnofsky menor del 60%, la edad del paciente avanzada o la comorbilidad sea grave, se acepta prescindir de la biopsia e instaurar un tratamiento sintomático paliativo.

En el resto de los casos lo ideal es realizar un resección tumoral lo más amplia posible sin causar déficit neurológicos utilizando técnicas como neuronavegación, RM funcional o mapeo neurofisiológico. Sabemos que el beneficio de la cirugía será más claro cuando se consiga resear  $\geq 90\%$  en pacientes menores de 65 años (21, 22). Sin embargo, en ocasiones la resección no está indicada porque la lesión se localiza en áreas elocuentes y podrían existir secuelas neurológicas inaceptables. En estas circunstancias debe realizarse una biopsia, abierta o estereotáxica, para tipificar histológicamente la lesión e instaurar un tratamiento complementario según el resultado.

En determinados casos, el efecto de masa del tumor puede producir un deterioro clínico que a corto plazo suponga el fallecimiento del paciente. En estos casos, aunque exista una edad avanzada o la resección sólo pueda ser parcial, sí está indicado realizar una cirugía de descompresión para permitir al paciente acceder al tratamiento complementario (2).



*Figura 1. Algoritmo de manejo quirúrgico de los gliomas de alto grado. Se considerará posible el tratamiento óptimo cuando la edad, patología de base y situación funcional permitan aplicar el tratamiento quirúrgico y complementario estándar. Se definirán como lesiones resecables aquellas en las que se pueda extirpar al menos el 90% del volumen tumoral.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laws ER et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99(3):467-73.
2. Sawaya R. Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol* 1999;42:303-5.
3. Lacroix M et al. A multivariate análisis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-8.
4. Stummer W et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7(5):392-401.
5. Sanai N, Berger M. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008;62:753-66.
6. Brown PD. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection in quality of life and survival. *Neurosurgery* 2005;57:495-504
7. Kreth FW et al. Progress in malignant glioma. *J Neurosurg* 2004;100:1132-3.
8. Berger M, Hadjipanayis CG. Surgery of intrinsic cerebral tumors. *Neurosurgery* 2007;61(Suppl 1):279-304.
9. Litofsky NS et al. Image-guided resection of high-grade glioma: patient selection factors and outcome. *Neurosurg Focus* 2006;20(4):E16.
10. Bergsneider M et al. Mahaley Clinical Research Award: extent of glioma resection using low-field (0.2T) versus high-field (1.5T) intraoperative MRI and image-guided frameless neuronavigation. *Clin Neurosurg* 2005;52:389-99.
11. Sanai N et al. Functional outcome alter language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008;358(1):18-27.
12. Keles G et al. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical periorlandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 2004;100:369-75.
13. Stummer W et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93(6):1003-13.
14. Stummer W et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62(3):564-76.
15. Larson D et al. Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2004;6:119-26.
16. Tatter S et al. An inflatable balloon catheter and liquid 125I radiation source (GliaSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg* 2003;99:297-303.
17. Gabayan AJ, et al. GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional análisis. *Neurosurgery* 2006;58(4):701-9.
18. Westphal M et al. Gliadel wafer in inicial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-75.
19. Frappaz D et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations

#### 1.4. Tratamiento quirúrgico de gliomas de alto grado

- for the management of adult patients with intracranial glioma (2002) Br J Cancer 2003;89 (Suppl 1):73-83.
20. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. Annals of Oncology 2005;16(Supplement 1):64-65.
  21. Keleset GE et al. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. Surg Neurol 1999;52:371-379.
  22. Laws ER et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg 2003;99:467-473.

## **1.5. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS DE BAJO GRADO**

Ángel Pérez Núñez, Pilar Jerez Fernández y Pedro González León

Bajo al designación de gliomas de bajo grado se agrupan los tumores de grado I y II de la clasificación de la OMS. En tanto que las neoplasias de grado I son por definición tumores circunscritos en los que la cirugía juega en términos generales un papel central, los tumores de grado II son neoplasias infiltrantes, en las cuales el tratamiento ha de tener en cuenta diversas consideraciones que serán el objeto de este capítulo.

El papel del tratamiento quirúrgico en los gliomas difusos de bajo grado es en primer lugar proporcionar el diagnóstico histológico y molecular (los estudios de imagen no permiten definir la estirpe de estos tumores y, aunque son muy fiables en la determinación del grado tumoral, pueden tanto infravalorar la agresividad tumoral como sobrealorarla), y en segundo lugar la resección quirúrgica puede ser terapéutica (mejoría de las crisis comiciales, alivio de la cefalea, mejoría de los síntomas focales, tratamiento de la hidrocefalia...). El beneficio de la resección quirúrgica primaria de los gliomas de bajo grado sobre la supervivencia es motivo de controversia debido a la ausencia de ensayos clínicos prospectivos correctamente diseñados. Diversos estudios destinados a evaluar la eficacia de la radioterapia han mostrado resultados contradictorios acerca del valor pronóstico de la cirugía en estas neoplasias. Sin embargo, las series retrospectivas y los estudios observacionales recientemente publicados, a pesar de sus deficiencias metodológicas, tienden a mostrar un beneficio tanto en el control de síntomas tales como las crisis epilépticas, como en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global (1-5).



Considerando estos resultados, la resección de estas lesiones constituye la primera opción de tratamiento.

A pesar de su clasificación como lesiones de "bajo grado", la historia natural de estos tumores es el paulatino crecimiento y la progresión a lesiones de alto grado. El 50-70% de estos pacientes acaba falleciendo por la progresión de sus tumores. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener inicialmente nulos o mínimos síntomas por la enfermedad con supervivencias prolongadas, por lo que es necesario considerar los riesgos de un empeoramiento funcional secundario a las complicaciones potenciales del tratamiento quirúrgico.

Las opciones iniciales en los pacientes con lesiones radiológicamente sospechosas de ser un glioma infiltrante de bajo grado son tres:

1. Observación de la evolución clínica sin necesidad de verificar el diagnóstico histológico.
2. Confirmación del diagnóstico mediante una biopsia estereotáxica o por craneotomía previo a la decisión terapéutica.
2. Resección quirúrgica lo más extensa posible.

La elección de una de estas tres actuaciones es compleja y depende de diversas variables que condicionan la relación riesgo/beneficio. En cuanto al beneficio del tratamiento se han descrito algunos rasgos (dependientes del paciente o del propio tumor) asociados a una peor evolución de la lesión en cuanto a supervivencia y supervivencia libre de progresión, y que por lo tanto apoyan un tratamiento activo y no expectante (3, 6, 7):

1. Edad igual o mayor de 40 años.
2. Deterioro funcional significativo, deterioro cognitivo.
3. Hipertensión intracraneal.
4. Presencia de déficit neurológico.
5. Crisis comiciales de difícil control.
6. Un diámetro tumoral de más de 5 cm.

7. La afectación del hemisferio contralateral cruzando la línea media.
8. La afectación de estructuras profundas.
9. La captación de contraste en RM.

En cuanto al riesgo del tratamiento quirúrgico se ha de considerar tanto el riesgo quirúrgico del paciente según su condición de salud como, de forma particular, la localización del tumor y su relación con áreas cerebrales elocuentes. Se debe tener en cuenta que la proximidad a éstas no constituye una contraindicación absoluta para la cirugía dadas las técnicas de localización funcional intraoperatoria.

De la consideración de los anteriores factores se derivará el tratamiento activo de aquellas lesiones con mayor riesgo mediante su resección quirúrgica, o su verificación histológica mediante biopsia si la resección no es posible. La resección quirúrgica será también una opción terapéutica en aquellas lesiones que en ausencia de rasgos de agresividad sean asequibles a una resección completa o subtotal con un riesgo bajo de secuelas neurológicas. En aquellas lesiones de baja agresividad clínico-radiológica cuya resección entrañe un elevado riesgo quirúrgico, o en las que el paciente no desee someterse a este tratamiento, se hará observación. El esquema de tratamiento se resume en la Fig. 1.

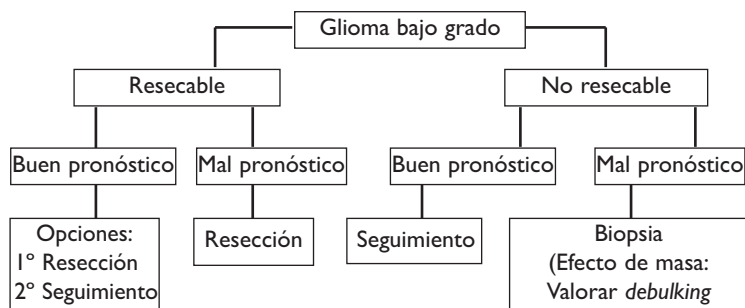


Figura 1. Factores pronósticos adversos: tamaño >5cm, cruce línea media, edad ≥40 años, deterioro funcional o cognitivo, crisis refractarias, dependencia cc, crecimiento en pruebas de control

Las técnicas que pueden utilizarse para optimizar la extensión de la resección sin producir déficit neurológicos son las mismas que en los gliomas de alto grado: neuroimagen aplicada a la cirugía, estereotaxia con y sin marco (neuronavegación), mapeo cortical y monitorización neurofisiológica, y radiología intraoperatoria (ecografía, TAC o RM) (ver capítulo 1.4).

Si bien no existen unas guías definitivas, internacionalmente reconocidas, para el manejo quirúrgico de los tumores de bajo grado, lo expuesto anteriormente se ajusta a las recomendaciones elaboradas en 1998 por la AANS (American Association of Neurological Surgeons) (8), en 2003 por un grupo de trabajo formado por la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) y la Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) (6) y recientemente por la European Federation of Neurological Societies (EFNS) y European Association for Neuro-Oncology (EANO) (9).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shaw EG et al. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *Neuro-Oncology* 2003;5:153-160.
2. Keles GE et al. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95:735-745.
3. Piepmeyer J et al. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas. *J Neurooncol* 2004;69:55-65.
4. Sanai N et al. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008;62:753-64.5.
5. Chang EF et al. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg* 2011; 114:566-73.
6. Frappaz D et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003;89(Suppl 1):73-83.
7. Stupp R et al. Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003;30:23-28.
8. Practice parameters in adults with suspected or known supratentorial nonoptic pathway low-grade glioma. Guidelines and Outcomes Committee of the American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurg Focus* 1998;4(6):Article 10.
9. Soffietti R et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO\* Task Force. *Eur J Neurol* 2010;17:1124-1133.

## 1.6. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DEL GLIOBLASTOMA

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez y José Pérez-Regadera

### 1.6.1. RADIOTERAPIA

El glioblastoma corresponde al grado IV de los astrocitomas en la clasificación de la OMS y es el tumor cerebral primario más frecuente y de peor pronóstico. La supervivencia global a los 2 años es del 26% y a los 4 años del 12% (1). Incluso realizando una resección completa de la lesión, la recidiva es prácticamente segura, por lo que es necesario realizar un tratamiento complementario que disminuya el riesgo de recidiva.

Desde los años 70 se conoce que la radioterapia aumenta la supervivencia libre de progresión. En diversos estudios fase III que comparan la RT externa fraccionada postquirúrgica con dosis entre 50 y 60 Gy frente al tratamiento de soporte en glioblastomas, la RT duplica la supervivencia, 10,8 vs. 5,2 meses en el ensayo del grupo escandinavo (2) y 35 vs. 14 semanas en el estudio del Brain Tumors Study Group (3). El tratamiento radioterápico óptimo consiste en la administración de 60 Gy con un fraccionamiento de 200 cGy/día en 30 fracciones durante 6 semanas ya que el aumento de dosis no ha mejorado la supervivencia y sí una mayor toxicidad (4). El volumen de irradiación incluye el volumen tumoral más un margen de 2-3 cm, puesto que en 1980 se demostraba que el 78% de las recidivas ocurrían en el lecho tumoral y los dos centímetros adyacentes (5). Por otra parte, ni la asociación de radiocirugía, ni la utilización de implantes intersticiales como técnicas de sobreimpresión tumoral asociados al tratamiento radioterápico estándar han demostrado utilidad en estos pacientes (6, 7).

En la planificación de la radioterapia es crucial disponer de la RM previa a la cirugía y la RM postquirúrgica (realizada dentro de las primeras 72 horas), para poder definir con seguridad el tumor inicial, lecho quirúrgico y el posible residuo tumoral. La tecnología de fusión de imágenes CT de simulación y RM permite una mejor delimitación del volumen tumoral y evita la pérdida geográfica de tumor al pasar de la imagen en RM al CT de simulación. Usualmente utilizaremos imágenes en T1 con contraste e imágenes FLAIR/T2 (*Fluid-Attenuated Inversión Recovery*). Hay que recordar que se ha demostrado la presencia de células tumorales en la zona de edema peritumoral, por lo que el volumen tumoral grosero (GTV) lo delimitaremos como el tumor visible (generalmente en imágenes T1 con contraste) y todo el edema acompañante (imagen en T2); posteriormente, expandiremos el GTV en 2-3 cm para obtener el volumen tumoral clínico (CTV1) con el fin de cubrir la posible infiltración tumoral subclínica. A este CTV1 se suele administrar una dosis de 46-50 Gy, en función del volumen y localización tumoral, edad del paciente e índice de Karnofsky; tras esta primera fase del tratamiento se suele disminuir el volumen de tratamiento al CTV2 que sería el tumor grosero (GTV-imagen en T1 con contraste) con un margen de 2 cm, excluyendo la zona de edema peritumoral; administrándose una dosis complementaria de 14-10 Gy, a fin de que la dosis total acumulada sea de 60 Gy (8).

En pacientes con edad superior a 70 años se ha comprobado que dosis menores de radioterapia (50 Gy a 5x180 cGy), también producen un modesto beneficio en la supervivencia, sin deterioro cognitivo ni de calidad de vida, con respecto al mejor tratamiento de soporte (9).

## 1.6.2. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia ha comenzado a utilizarse en gliomas de alto grado más tardíamente y hasta 2002 no era demostrada su actividad, cuando se publicó un metaanálisis con 12 ensayos clínicos aleatorizados y un total de 3.000 pacientes (10). En este estudio se detectó que al añadir quimioterapia a la radioterapia se consigue una reducción del 15% en el riesgo de fallecimiento (*hazard ratio* 0,85) con un aumento del 6% en la supervivencia en el primer año y del 5% a los dos años.

Basado en estos datos sobre la actividad de la quimioterapia y en el buen perfil del fármaco temozolomida, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el National Cancer Institute of Canada llevaron a cabo un ensayo fase III aleatorizado que evaluaba la eficacia de temozolomida concurrente con radioterapia seguida de seis ciclos de temozolomida secuencial vs. radioterapia en glioblastomas operados (1). Se aleatorizaron 573 pacientes a una de las dos ramas de tratamiento: sólo radioterapia focal estándar (60 Gy) o la misma radioterapia concurrente con temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup>/día hasta un máximo de 42 días, seguido de hasta 6 ciclos de temozolomida secuencial a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup> los días 1-5 de cada 28. El grupo de pacientes tratados con quimioterapia tuvieron una mayor supervivencia global (14,6 meses frente a 12,2 meses, con un *hazard ratio* de 0,63) y una mejor supervivencia libre de progresión (6,9 meses frente a 5 meses, con un *hazard ratio* de 0,53). A los dos años la supervivencia fue de 26% en los que recibieron quimioterapia y sólo 10,4% en los tratados únicamente con radioterapia. Una actualización reciente de este estudio muestra que el beneficio aportado por temozolomida se mantiene a los 5 años, con una supervivencia del 9,8% a los 5 años en el grupo que recibió temozolomida por 1,9% en los tratados únicamente con radioterapia (11). Por otro lado, temozolomida fue bien tolerada, siendo poco frecuentes las toxicidades grado III o IV. Con estos resultados, el tratamiento con quimiorradioterapia y temozolomida secuencial se ha convertido en el estándar en glioblastomas desde 2005.

A pesar del avance que supuso la utilización de temozolomida en la primera línea del glioblastoma, el pronóstico de estos enfermos es aún pobre y se está realizando un considerable esfuerzo por encontrar nuevos fármacos útiles. En este sentido, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), consigue una supervivencia libre de progresión a los seis meses de entre el 40 y el 60% en glioblastomas recurrentes (12), por lo que está siendo evaluado actualmente en la primera línea de tratamiento asociado a temozolomida y radioterapia.

### **1.6.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO TRAS EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL.**

#### ***1.6.3.1. En pacientes con performance status $\geq 60\%$ (índice de Karnofsky) postquirúrgico***

Estos casos serán tratados con terapia complementaria con RT (60 Gy) concomitante con temozolomida 75 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral x 6 semanas, seguido de temozolomida 200 mg/m<sup>2</sup>/día x días 1-5 cada 4 semanas x 6 ciclos, comenzando 4 semanas tras finalizar la radioterapia (1).

Puesto que la toxicidad más importante es la hematológica (plaquetopenia, anemia y neutropenia), durante la fase de concurrencia se realizarán analíticas con hemograma y bioquímica general cada dos semanas y durante la fase secuencial, cada cuatro semanas, antes del inicio de cada ciclo.

La terapia de soporte será la siguiente: antiemesis con metoclopramida 10 mg antes de las primera dosis de terapia concomitante, y si precisa, se mantendrá este tratamiento hasta finalizar el tratamiento concurrente. Durante los días de tratamiento con temozolomida en los ciclos posteriores a la RT se debe administrar la profilaxis antiemética de forma pautada los días 1-5 de cada ciclo. Durante el tratamiento concomitante y hasta finalizar el tratamiento secuencial con temozolomida, profilaxis con Septrim Forte® 1 comprimido vía oral lunes, miércoles y viernes junto con ácido fólico 5 mg 3 veces por semana. Los corticosteroides, fundamentalmente dexametasona, deben utilizarse para tratar los síntomas asociados al edema cerebral por la enfermedad o a sus tratamientos, especialmente radioterapia, y no deben utilizarse de forma profiláctica durante la fase de quimiorradioterapia.

En cuanto al seguimiento radiológico, es importante tener en cuenta que el uso de temozolomida concurrente ha aumentado el riesgo de la aparición de cambios radiológicos que simulan una progresión de la enfermedad denominados pseudoprogresión. En este sentido, es recomendable realizar la primera RM cuatro semanas después de finalizar la radioterapia. En esta primera prueba pueden aparecer nuevas captacio-

nes de contraste, o un aumento del tamaño de las previas en la zona radiada. En este caso, se recomienda administrar 1 ó 2 ciclos más de temozolomida y repetir la RM ante la posibilidad de que no se trate de una verdadera progresión de la enfermedad sino que estemos ante una pseudoprogresión. Si en esta nueva RM se aprecia un crecimiento de la lesión, se consideraría que estamos ante una situación de progresión de la enfermedad. A pesar de las dificultades para interpretar la primera RM después de la quimiorradioterapia, es recomendable su realización puesto que permite diagnosticar recidivas fuera del área irradiada y también sirve como base para la comparación con los sucesivos estudios.

### ***1.6.3.2. En pacientes con performance status $\leq 50\%$ (índice de Karnofsky) y/o edad mayor de 70 años.***

Considerar como alternativa al esquema anterior; el tratamiento exclusivo con radioterapia o bien aplicar una asistencia únicamente sintomática paliativa. En el caso de que se utilice radioterapia exclusiva, en este grupo de pacientes una opción válida consiste en administrar la radiación durante un espacio de tiempo más corto (40 Gy en 15 fracciones) con el objetivo de minimizar los problemas asociados a los traslados y también la toxicidad (13).

## **1.6.4. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA EN SITUACIÓN DE PROGRESIÓN O RECURRENCIA**

Después de haber diagnosticado una recidiva o progresión de un glioblastoma (ver capítulo 1.3), se debe considerar en primer lugar la posibilidad de rescate quirúrgico si el intervalo libre de progresión es mayor de 6 meses, el PS  $\geq 60\%$  (IK) y la resección presenta bajas probabilidades de lesionar áreas elocuentes. El procedimiento quirúrgico se puede realizar con o sin implantes de polímeros de carmustina en el lecho quirúrgico (Gliadel®) (14).

En caso de descartar la cirugía y si el PS  $\geq 60$ , se puede considerar quimioterapia de rescate por la vía del uso compasivo con nuevos esquemas como irinotecán-bevacizumab (12).



En situaciones de deterioro importante del estado general PS  $\leq$ 50% (IK) y/o edad mayor de 70 años, se realizará exclusivamente tratamiento paliativo sintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:987-996.
2. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981 Feb 15;47(4):649-52.
3. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978 Sep;49(3):333-43.
4. Sheline GE. Radiation therapy of primary tumours of the brain. *Sem Oncol* 1975;2:29-42.
5. Hochberg FH, Pruitt AA. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-911.
6. Sohuami L. Randomized comparison of estereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853-860.
7. Laperriere NJ. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jul 15;41(5):1005-11.
8. Glioblastoma. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2011.
9. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. *N Engl J Med* 2007;356:1527-35.
10. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002;359:1011.
11. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. *Lancet Oncol* 2009 May; 10(5):459-66.
12. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd D et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007 Feb;15,13(4):1253-9.
13. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004 May; 1,22(9):1583-8).
14. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345 (8956):1008-12).

## **1.7. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE LOS ASTROCITOMAS ANAPLÁSICOS**

Alicia Hurtado Nuño, Clara Olier Gárate y Xabier Mielgo Rubio

Aunque los astrocitomas anaplásicos se consideran gliomas de alto grado y, por tanto, se podría plantear su tratamiento de manera similar al de los glioblastomas, en realidad hasta el momento no disponemos de datos prospectivos suficientes que demuestren que pueden beneficiarse del mismo enfoque terapéutico.

### **1.7.1. RADIOTERAPIA**

Con respecto a la radioterapia no existe demasiada controversia, ya que ha demostrado un claro beneficio para todos los gliomas de alto grado. De hecho, se considera el tratamiento adyuvante estándar en este tipo de tumores desde que se publicaron los resultados del estudio del Brain Tumor Study Group (BTSG) en 1978 (1), en el que se comprobó un significativo aumento de supervivencia en los astrocitomas grados III y IV tratados con radioterapia tras la cirugía.

### **1.7.2. QUIMIOTERAPIA**

El valor de la quimioterapia adyuvante en los astrocitomas anaplásicos es aún objeto de controversia. En dos metaanálisis se demostró un beneficio en la supervivencia cuando se añadía quimioterapia basada en nitrosoureas al tratamiento postoperatorio (3, 4). El Glioma Metaanalysis Trialists Group revisó 12 estudios con aproximadamente 3.000 pacientes, observando un aumento de la supervivencia a 1 año del 40 al 46%, un aumento de 2 meses en la supervivencia media y una reducción del riesgo de muerte del 15% (3). El análisis de Fine y cols. con 16 estudios aleatorizados concluyó que existía un aumento de la supervivencia del

10 y el 9% a 1 y 2 años, respectivamente (4). El aumento de supervivencia con quimioterapia en estos metaanálisis se observa en todos los subtipos histológicos, en todos los grupos de edad y tras cualquier tipo de cirugía. Por tanto, estos resultados sugieren que los astrocitomas anaplásicos podrían beneficiarse del tratamiento con quimioterapia adyuvante.

En cuanto a la temozolomida, en 2009 se publicaron los resultados del NOA-04, un estudio fase III en el que se aleatorizaron 318 pacientes con gliomas anaplásicos (oligodendrogliomas, oligoastrocitomas y astrocitomas) a recibir como tratamiento adyuvante radioterapia, temozolomida o PCV (procarbazona, lomustina y vincristina), cruzando los pacientes a la otra rama en caso de progresión. Se obtuvieron similares resultados en los tres brazos en términos de supervivencia global y tiempo a la progresión, por lo que se concluyó que ambas podrían ser alternativas eficaces como primera línea de tratamiento en los gliomas anaplásicos (5).

Brandes y cols. analizaron de forma retrospectiva 109 pacientes con astrocitoma anaplásico que habían sido tratados con radioterapia y quimioterapia (temozolomida o PCV), y concluyeron que la temozolomida era igual de eficaz que el esquema PCV, aunque con una toxicidad significativamente menor (6). En cuanto al estudio de Stupp, donde se comparaba la radioterapia sola con la combinación de radioterapia y temozolomida, se realizó incluyendo únicamente pacientes con glioblastoma (9). Por tanto, hasta el momento, la eficacia de la temozolomida combinada con radioterapia en los astrocitomas anaplásicos no ha podido ser demostrada de manera prospectiva.

Un factor a tener en cuenta a la hora de plantear el enfoque terapéutico de estos tumores es el riesgo de neurotoxicidad tardía asociada con el tratamiento concurrente con radio y quimioterapia, que podría ser especialmente relevante en los pacientes con astrocitoma anaplásico, puesto que presentan supervivencias más prolongadas que en el caso de los glioblastomas.

Teniendo en cuenta todos estos datos, las guías NCCN y de la ESMO actualmente recomiendan como tratamiento adyuvante en los astrocitomas anaplásicos o bien radio o quimioterapia solas, reservando la combinación de ambas únicamente dentro de un ensayo clínico (14, 15). No

obstante, teniendo en cuenta que se ha demostrado que se benefician del tratamiento con quimioterapia complementaria, y extrapolando los resultados del estudio de Stupp, en la práctica clínica de muchos centros se tratan de la misma manera que los glioblastomas, es decir, con la combinación de temozolomida y radioterapia.

Actualmente están en marcha el estudio RTOG 9813, que compara el tratamiento con radioterapia combinada con temozolomida o con una nitrosourea en astrocitomas y oligoastrocitomas anaplásicos, y el ensayo intergrupo EORTC/NCI Canadá, en el que se han aleatorizado a estos pacientes a recibir temozolomida concomitante con radioterapia, radioterapia sola o temozolomida sola. Los resultados de estos ensayos clínicos podrían dar respuesta a varias de las cuestiones que aún están pendientes de resolver en el tratamiento de este grupo de tumores.

### 1.7.3. FACTORES MOLECULARES

Existen marcadores moleculares que podrían influir en la respuesta al tratamiento de los gliomas de alto grado. Uno de los más estudiados es la inactivación de la enzima metilguanina metiltransferasa (MGMT) mediante la metilación de su promotor, que se ha relacionado con una mayor supervivencia de los pacientes con glioblastoma tratados con quimioterapia adyuvante en varios estudios (9, 12, 13). Sin embargo, con respecto a los astrocitomas anaplásicos, en el NOA-04 se comprobó que la metilación del promotor de MGMT se asociaba con una mayor supervivencia libre de progresión, independientemente de si los pacientes eran tratados con quimio o con radioterapia adyuvante, por lo que en este tipo de gliomas no parece ser un factor predictivo de la respuesta a la terapia con agentes alquilantes (5). En el futuro, quizá serían precisos más estudios para aclarar cuál es el papel de éste y otros marcadores moleculares en la eficacia del tratamiento postquirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walker MD, Alexander EJ, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978 Sep;49(3):333-43.
2. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001;19:509-518.
3. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-1018.
4. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-2597.
5. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009 Dec.10;27(35):5874-80.
6. Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A et al. Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro Oncol* 2006;8:253.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *NEJM* 2005;352:997-1003.
8. Brem H, Piantadosi S, Burger PC et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345:1008-1012.
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-996.
10. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4127-36.
11. Gilbert MR, Armstrong TS. Management of patients with newly diagnosed malignant primary brain tumors with a focus on the evolving role of temozolomide. *Ther Clin Risk Manag* 2007 December;3(6):1027-1033.
12. Hegi ME, Liu L, Herman JG et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008;26:4189.
13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines V.2.2011: Central Nervous System Cancers. Obtenida el 1 de marzo de 2011 de [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)
15. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G, and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21(suppl 5): v190-v193 doi:10.1093/annonc/mdq187
16. Batchelor T. Adjuvant chemotherapy for malignant gliomas. Obtenida el 1 de marzo de 2011 de <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-chemotherapy-for-malignant-gliomas>

## 1.8. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LOS OLIGODENDROGLIOMAS ANAPLÁSICOS

Luis Robles Díaz y Virginia Rodríguez González

Los oligodendrogliomas suponen un 5-20% del total de los tumores gliales. Cerca de 1.500 casos se diagnostican en Europa cada año con una tasa de incidencia aproximada a los 0,2 casos por 100.000 habitantes. Es un tumor predominante de la edad adulta y el 55% de los casos ocurre en el rango de edad entre 40 y 64 años (1).

Los oligodendrogliomas aparecen en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, más frecuentemente en los lóbulos frontales, pero pueden ocurrir en cualquier localización del SNC. Histológicamente, los oligodendrogliomas se caracterizan por la presencia de células redondeadas u ovoideas con núcleos redondeados y cromatina algo densa que tienen aspecto de "huevo frito" y suelen estar dispuestas en nidos celulares también descritos como imágenes en "panal de abeja". Pueden clasificarse como de bajo grado (OMS grado II) o bien presentar características anaplásicas (OMS grado III) como el aumento de la densidad celular; la presencia de mitosis, atipia nuclear; la proliferación vascular o la necrosis. Cuando existe un componente mixto tumoral con elementos característicos de astrocitoma y de oligodendroglioma hablamos de oligoastrocitoma, tanto de grado II como de grado III (2).

Es característico de los oligodendrogliomas presentar una alteración citogenética caracterizada por la pérdida de 1p/19q. Varios estudios han encontrado que la presencia de una pérdida combinada de 1p y 19q es un factor pronóstico favorable en este grupo de tumores (3, 4). La duración mediana de supervivencia fue de 6-7 años en presencia de la codeleción 1p/19q, y 2-3 años en ausencia de la misma. Además, los tumores con pérdida de 1p/19q responden con mayor probabilidad a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia (5).

Clínicamente, los pacientes con oligodendrogliomas grado II de la OMS presentan con mayor frecuencia crisis comiciales como síntoma de debut. Los oligodendrogliomas anaplásicos lo suelen hacer con déficit focales, signos de hipertensión intracraneal o alteraciones cognitivas. En la RM, los oligodendrogliomas anaplásicos suelen estar mal delimitados, pueden presentar edema perilesional y es habitual observar patrones heterogéneos en las RM debido a la necrosis, degeneración quística, hemorragias intratumorales y calcificaciones. La captación de contraste es frecuente en los anaplásicos aunque no tanto que ocurra en anillo, como sucede frecuentemente en el GBM.

El tratamiento quirúrgico de los oligodendrogliomas tendría como objetivo un diagnóstico preciso, una mejoría clínica al liberar zonas dañadas de la compresión tumoral y un incremento en la supervivencia. Sabemos que hasta un 30% de lesiones con características clínicas y radiológicas sugestivas de tumoraciones de bajo grado presentarán en la anatomía patológica un diagnóstico de alto grado (6). Si bien no hay datos de estudios aleatorizados sobre el impacto en términos de supervivencia de la cirugía en estos pacientes, la recomendación habitual es realizar la máxima resección posible sin provocar morbilidad inaceptable.

El tratamiento de radioterapia complementaria suele ser habitual en los oligodendrogliomas anaplásicos y se basa en el beneficio en la supervivencia observado tras su administración en gliomas malignos, si bien ningún estudio aleatorizados se ha llevado a cabo específicamente en este subgrupo de pacientes (7). Actualmente se utilizan dosis de 60 Gy en 30 fracciones sobre zona afecta, con margen de 2-3 cm sobre el tejido circundante para incluir la enfermedad subclínica.

El papel complementario de la quimioterapia añadido a la radioterapia en oligodendrogliomas anaplásicos ha sido estudiado en dos grandes ensayos aleatorizados que comparaban la cirugía y RT (brazo control) frente a la adición de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante con PCV (procarbazona-lomustina-vincristina). Los resultados no confirmaron un aumento de la supervivencia con la adición del PCV a la RT sino un aumento del tiempo libre de progresión con la adición de quimioterapia (8, 9).

De estos resultados no se puede inferir una estrategia óptima de administración de la secuencia RT y QT y sólo se deduce que diferir este último hasta el momento de la progresión podría ser válido, al igual que administrarlo de inicio con el objetivo de retrasar la progresión.

Un aspecto controvertido es la utilización de quimioterapia adyuvante en oligodendrogliomas anaplásicos y diferir el tratamiento de radioterapia al momento de la progresión. A final de 2009 se publicó un estudio multicéntrico alemán (NOA-04) en gliomas anaplásicos de reciente diagnóstico con una población de oligodendrogliomas cercana al 50%. La estrategia de quimioterapia primaria con temozolomida o PCV y demorar la RT hasta el momento de la progresión obtuvo resultados equivalentes al planteamiento estándar con RT inicial y quimioterapia en el momento de la progresión (10).

Basándose en este estudio, se podría plantear un tratamiento quimioterápico primario de los oligodendrogliomas anaplásicos u oligoastrocitomas anaplásicos tras la cirugía diagnóstica y diferir la RT al momento de la progresión.

La ausencia de tratamientos complementarios óptimos tras el diagnóstico de oligodendroglioma anaplásico está siendo investigado actualmente en varios ensayos clínicos diseñados específicamente para subgrupos de gliomas en función de la presencia o ausencia de la delección 1p/19q. Hay estudios en curso que pretenden encontrar la estrategia adyuvante óptima tanto en el subgrupo de tumores con la codelección 1p/19q como en el que no existe dichas delecciones. El estudio CODEL evalúa las opciones de la QT (temozolomida) vs. RT vs. tratamiento combinado de QT-RT en tumores codeleccionados. El estudio CATNON evalúa tratamiento de tumores sin la delección comparando RT vs. RT-QT concomitante (TMZ) vs. RT y QT (TMZ) secuencial vs. RT-QT (TMZ) concomitante y secuencial.



## BIBLIOGRAFÍA

1. ENCR. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.2 (1999). Lyon; 2001.
2. Louis, DM, Ohgaki H, Otmar D et al. WHO classification of tumours of the central nervous system (3rd edition). In press IARC Lyon 2007.
3. Cairncross JG, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24:2707-2714.
4. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: A randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-2722.
5. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7: 839-845.
6. Barker FG, Chang SM, Huhn SL et al. Age and risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997;80: 936-941.
7. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978;49: 333-343.
8. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiation therapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24:2707-2714.
9. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-2722.
10. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-80.

## 1.9. TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez y Virginia Rodríguez González

En pacientes con sospecha de glioma de bajo grado, la resección quirúrgica puede ser terapéutica (mejoría de las crisis comiciales, alivio de la cefalea) además de aportar tejido para el diagnóstico exacto histológico y molecular. En el astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS), la cirugía es también curativa y no es necesario administrar un tratamiento complementario tras la resección. Sin embargo, los gliomas de grado II, tanto astrocitomas como oligodendrogliomas, son lesiones en los que la cirugía no suele obtener una resección completa debido a su naturaleza infiltrante. Es por ello que, con la intención de reducir el riesgo de recidiva, durante los años 80 se comenzó a administrar radioterapia después de la cirugía, mientras que el uso de la quimioterapia es más reciente.

### 1.9.1. RADIOTERAPIA

Con el objetivo de determinar el mejor momento para aplicar la radioterapia, se publicaron en el año 2005 los resultados del estudio EORTC 22845, en el que se analizaron 314 pacientes operados de un glioma de bajo grado con una situación funcional ECOG 0-2 (I). Los pacientes se aleatorizaron bien a recibir RT postquirúrgica o bien a ser observados, reservando la RT para el momento de la progresión. La dosis de radiación fue de 54 Gy y el reclutamiento se realizó entre los años 1986 y 1997. La supervivencia global (SG) a los cinco años fue del 63% en el grupo tratado con RT inicial y del 65% en los pacientes con observación inicial ( $p = n. s.$ ) siendo la supervivencia libre de progresión (SLP) de 5,3 años en los tratados con radioterapia frente a 3,4 años en el resto. En el estudio no se realizó un seguimiento sistemático y prolongado de la situación neurocognitiva de los individuos y tampoco de la calidad de vida, por lo que no se pudo evaluar correctamente los efectos neurotóxicos tardíos de la radioterapia. Un aspecto importante de

este estudio es que un 35% de los pacientes de la rama control no precisaron tratamiento radioterápico después de un seguimiento de 7,8 años (2).

Otra cuestión importante del tratamiento radioterápico en gliomas de bajo grado es la dosis a administrar. En este sentido, en 1996 se publicaron los resultados del estudio aleatorizado multicéntrico EORTC 22844, que comparaban dosis altas, 59 Gy como en los gliomas de alto grado, frente a dosis bajas, 45 Gy. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y sí una mayor toxicidad en los que recibieron dosis mayores (3). Otros estudios han encontrado resultados similares por lo que, en la práctica habitual, la dosis usada en gliomas de bajo grado está entre 45 y 54 Gy administrados en sesiones de 1,8 a 2 Gy (4).

## 1.9.2. QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia fue incorporada más tardíamente al arsenal terapéutico de estas neoplasias. Su eficacia en los gliomas de bajo grado recurrentes, especialmente oligodendrogliomas, se conoce desde la década de los 90 con una evidencia clase III (5-8). Tanto temozolomida como PCV utilizadas como primera línea de tratamiento quimioterápico consiguen una tasa de respuestas similar que oscilan entre el 45 y 62%, con supervivencias libre de progresión entre 10 y 24 meses. El beneficio clínico en términos de control de crisis y focalidad neurológica es frecuente en los pacientes con respuesta radiológica pero también en aquellos con enfermedad estable. El perfil de toxicidad es más favorable con temozolomida, especialmente en cuanto a toxicidad hematológica.

Hasta la fecha sólo existe un estudio fase III aleatorizado que compare la radioterapia frente a la quimiorradioterapia (con CCNU en este caso) en gliomas de bajo grado que han sido resecados de forma parcial (9). En las dos ramas de tratamiento la supervivencia fue similar; con mayor toxicidad hematológica en el grupo tratado con CCNU.

La quimioterapia sola como tratamiento postquirúrgico inicial se ha utilizado en estas neoplasias con el objetivo de retrasar la aplicación de la radioterapia hasta el momento de la progresión. La mayoría de los

estudios han evaluado pacientes de "alto riesgo", es decir, que presentan más de 2 factores de mal pronóstico como edad mayor de 40 años, presencia de déficit neurológico o crecimiento en las pruebas de neuroimagen previas. Los estudios en este contexto son tanto retrospectivos como prospectivos. Sin embargo, no hay ensayos fase III publicados por lo que el nivel de evidencia es actualmente clase III para el uso de quimioterapia postquirúrgica en gliomas de grado II. Los fármacos estudiados han sido PCV (10-13) y temozolomida (14-15). La tasa de respuestas, incluyendo las "respuestas menores" son cercanas al 50%, encontrándose la máxima respuesta muy tardíamente, incluso 24-30 meses después de haber comenzado el tratamiento.

### 1.9.3. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

La evolución clínica de los gliomas de bajo grado es muy heterogénea. En algunos casos, los pacientes se mantienen asintomáticos o con crisis comiciales esporádicas durante años mientras que en otros casos existe un empeoramiento clínico progresivo con transformación a alto grado en cuestión de meses. Esta variabilidad clínica hace que sea difícil decidir el tratamiento óptimo después de la cirugía. Los estudios EORTC 22844 y 22845 han sido la base fundamental para determinar los factores pronósticos en los gliomas de bajo grado después de haber sido operados. En el análisis multivariante a partir de los pacientes tratados en estos estudios, se encontró que los factores de mal pronóstico para la supervivencia son: edad mayor de 40 años, histología astrocitaria, tumor de tamaño mayor de 6 cm o que atravesase la línea media y la presencia de focalidad neurológica (16). Los autores encuentran que el pronóstico empeora según se acumulan factores adversos: sin ningún factor de mal pronóstico la mediana de supervivencia fue de 9,2 años; con un factor adverso la supervivencia fue de 8,8 años; con 2 factores, 5,5 años; con 3 factores, 3,6 años; con 4 factores, 1,9 años, y con 5 factores, 0,7 años. A raíz de estos hallazgos se propuso dividir los gliomas grado II en alto y bajo riesgo según tengan o no  $>2$  factores adversos, siendo la mediana de supervivencia para los de bajo riesgo de 7,7 años y 3,2 años para el resto. En este análisis pronóstico la extensión de la resección no fue un factor pronóstico independiente pero hay que tener en cuenta que no se evaluó el grado de resección mediante RM postquirúrgica.

Además de estos factores pronósticos, otros investigadores han encontrado otros como el índice de Karnofsky postquirúrgico, el índice mitótico Ki-67 (17) o la pérdida de los cromosomas 1p y 19q (18).

Existen diversos estudios evaluando marcadores moleculares predictivos de respuesta a la quimioterapia. La pérdida de 1p/19q se asocia a una mejor respuesta en gliomas de bajo grado, especialmente oligodendrogliomas, tanto en la fase postquirúrgica como en situaciones de recurrencia (19,20). Sin embargo, el papel de la metilación de MGMT en gliomas de bajo grado no se ha estudiado de forma suficiente.

## **1.9.4. PROTOCOLO TERAPÉUTICO**

### ***1.9.4.1. Pacientes de reciente diagnóstico tras tratamiento quirúrgico inicial***

En pacientes <40 años, asintomáticos con o sin medicación anticometilante, sin signos radiológicos que indiquen transformación hacia alto grado, con tumores menores de 6 cm o que no atraviesen la línea media, se realizará un seguimiento clínico y radiológico sin recibir tratamiento adyuvante. En el resto de pacientes (>40 años o con clínica neurológica mal controlada o con signos de alarma en la neuroimagen) se deberá administrar tratamiento adyuvante, bien radioterapia (dosis total 45-54 Gy) o bien quimioterapia (temozolomida 200 mg/m<sup>2</sup>/d x5 días en ciclos de 28 días) (4, 16, 20). La administración de quimioterapia o radioterapia será individualizada, basado en la decisión del propio paciente, edad, diagnóstico histológico y hallazgos moleculares.

### ***1.9.4.2. En situación de recaída o progresión***

Ante signos clínicos de progresión se planteará la reintervención quirúrgica, si es técnicamente posible sin deterioro neurológico, y posteriormente se complementará el tratamiento de la siguiente forma:

- Si el paciente no había recibido tratamiento radioterápico: se administrará este tratamiento (45-54 Gy).

**-En pacientes previamente irradiados:** serán tratados con temozolomida a dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día por vía oral los días 1-5 cada 4 semanas (8).

## BIBLIOGRAFÍA

1. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomized trial. *Lancet* 2005;366:985-990.
2. Baumert BG, Stupp R. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 7:vii217-22.
3. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. (1996). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36: 549-556.
4. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267-2276.
5. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB et al. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998 Nov; 43(5):1066-73.
6. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998 Oct; 51(4):1140.
7. Pace A, Vidiri A, Galiè E et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003 Dec 14(12):1722-6.
8. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15;21(4):646-51.
9. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg.* 1993 Jun; 78(6):909-14.
10. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996 Jan;46(1):203-7.
11. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003 Jan 15;21(2):251-5.

12. Frenay MP, Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C. First-line nitrosourea-based chemotherapy in symptomatic non-resectable supratentorial pure low-grade astrocytomas; *Eur J Neurol* 2005 Sep;12(9):685-90.
13. Lebrun C, Fontaine D, Bourg V. Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol* 2007 Apr;14(4):391-8.
14. Brada M, Viviers L, Abson C et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003 Dec;14(12):1715-21.
15. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004 Aug1;22(15):3133-8.
16. Pignatti F, van den Vent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-2084.
17. Schiffer D, Cavalla P, Chio A et al. Proliferative activity and prognosis of low-grade astrocytomas. *J Neurooncol* 1997;34:31-35.
18. Kujas M, Lejeune J, Benouaich-Amiel A et al. Chromosome 1p loss. A favorable prognostic factor in low-grade gliomas. *Ann Neurol* 2005;58: 322-326.
19. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003 Jan 15;21(2):251-5.
20. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al. Temozolomide for low grade gliomas. *Neurology* 2007;68:1831-1836.

# 1.10. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO POSTQUIRÚRGICO DEL MEDULOBLASTOMA Y DEL PNET DEL ADULTO

Fernando Moreno Antón, Begoña Caballero Perea e Iñaki Juez Martel

## 1.10.1. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de origen embrionario del SNC incluyen los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), el pinealoblastoma y el meduloblastoma. Se caracterizan por estar constituidos por células pequeñas y redondas con escaso citoplasma. A pesar de su similar aspecto histológico, presentan una citogenética y un comportamiento clínico diferente. Así, los PNET se localizan fundamentalmente a nivel supratentorial y presentan un comportamiento más agresivo, con mayor carga tumoral y estadio más avanzado al diagnóstico. De este modo, aunque sigue siendo un tema controvertido, la actual clasificación de la OMS considera al meduloblastoma como una entidad diferente de los PNET dentro del grupo de los tumores embrionarios.

## 1.10.2. EPIDEMIOLOGÍA

El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en la infancia, representando el 30% de los tumores cerebrales infantiles y un 40% de los localizados en el cerebelo. Sin embargo, en el adulto sólo supone un 1% de los tumores primarios del Sistema Nervioso Central. El 70% se diagnostica antes de los 20 años, con un pico de incidencia entre los 6-9 años y un segundo pico entre los 20-24 años, predominando en varones (relación 1,5:1) (1). Recientemente, el análisis de la base de datos del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) americano muestra una supervivencia a 5 y 10 años del 64,9 y 52,1%, respectivamente, en adultos diagnosticados de meduloblastoma entre 1973 y 2004 (2).



### **1.10.3. DIAGNÓSTICO**

En el meduloblastoma, la clínica predominante es la derivada de la hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas y vómitos) debido a la frecuente obstrucción de la circulación de LCR a nivel del acueducto de Silvio. En función de la localización y de la extensión puede ir acompañada de ataxia y/o afectación de los pares craneales, así como síntomas medulares en caso de diseminación leptomeningea al neuroeje.

Los PNET también pueden diagnosticarse a raíz de un cuadro de hipertensión intracraneal pero es más frecuente que se presenten como un cuadro de focalidad neurológica o crisis comiciales, igual que los gliomas de alto grado.

Después de la detección del tumor mediante pruebas de neuroimagen, es indispensable una estadificación precisa para distinguir entre pacientes de riesgo estándar y pacientes de alto riesgo. Debe incluir una resonancia magnética (RM) craneal y espinal así como una citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar diseminación en el espacio subaracnoideo. En caso de no ser posible la obtención de LCR previo a la cirugía por el riesgo de herniación, se deberá esperar 10-14 días tras la misma para su análisis para evitar falsos positivos por la manipulación quirúrgica.

### **1.10.4. ESTADIFICACIÓN**

La información obtenida en la cirugía, por citología y por técnicas de imagen permite la estadificación según la clasificación de Chang (3) (tabla 1).

### **1.10.5. GRUPOS DE RIESGO (4)**

Aunque no existe un consenso en la definición de pacientes de riesgo estándar y de alto riesgo, se pueden considerar pacientes de riesgo estándar aquellos mayores de 3 años, sin enfermedad metastásica y tumor residual menor de 1,5 cm<sup>2</sup>.

**Tabla I**  
**Clasificación de Chang para el meduloblastoma**

	Tamaño tumoral y extensión
T1	Tumor <3 cm de diámetro y limitado al vermis, techo del cuarto ventrículo o hemisferio cerebeloso
T2	Tumor ≥3 cm de diámetro asociado a invasión de estructuras adyacentes u ocupación parcial del cuarto ventrículo
T3a	Tumor que invade dos estructuras adyacentes u ocupa completamente el cuarto ventrículo con extensión al acueducto de Silvio o los agujeros de Luschka o Magendie, ocasionando hidrocefalia
T3b	Tumor que nace del suelo del cuarto ventrículo o del tronco cerebral y rellena el cuarto ventrículo.
T4	Tumor que penetra en el acueducto de Silvio y afecta al tercer ventrículo o el mesencéfalo, o se extiende hacia la médula cervical
M0	Ausencia de metástasis
M1	Evidencia microscópica de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo
M2	Metástasis macroscópicas en cerebelo y/o espacio subaracnoideo cerebral y/o sistema ventricular supratentorial
M3	Metástasis macroscópicas en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del Sistema Nervioso Central

### 1.10.6. DIFERENCIAS ENTRE EL MEDULOBLASTOMA DEL NIÑO Y DEL ADULTO (5)

**1. Localización del tumor:** en edad pediátrica se localiza predominantemente en el vermis cerebeloso (75%) en la edad adulta tiende a localizarse en los hemisferios cerebelosos (50%).

**2. Subtipo histológico:** en niños predomina la variante clásica, mientras que en adultos se encuentra la variante desmoplásica hasta en un 50-70% de los casos.

**3. Enfermedad metastásica al diagnóstico:** en adultos, la incidencia de metástasis al diagnóstico oscila entre el 8 y 13%, mientras que en las series pediátricas con frecuencia supera el 20%.

**4. Mayor incidencia de recidivas tardías:** en los estudios con pacientes pediátricos las curvas de supervivencia libre de progresión alcanzan una meseta tras 3-4 años, siendo raras las recidivas tardías, mientras que en adultos no se observa esta estabilización.

**5. Menor incidencia de metástasis fuera del Sistema Nervioso Central en adultos.**

### **1.10.7. TRATAMIENTO**

Los meduloblastomas del adulto han sido tratados tradicionalmente de acuerdo a protocolos pediátricos, asumiendo que estos tumores presentan similares características a los de la infancia. No se dispone de estudios prospectivos en la población adulta y la experiencia actual está basada en estudios retrospectivos que incluyen un pequeño número de pacientes y diferentes técnicas quirúrgicas y de radioterapia. Debido a la escasez y la heterogeneidad de estos estudios, no es posible la definición de un tratamiento estándar. Ante la ausencia de estudios amplios aleatorizados en adultos, es necesario conocer y analizar los publicados en población pediátrica para poder extrapolar datos a la población adulta.

#### ***1.10.7.1. Tratamiento quirúrgico***

El objetivo del tratamiento quirúrgico del meduloblastoma es conseguir la máxima resección segura. Se debería realizar una RM para valorar la presencia de enfermedad residual en las 48-72 horas después de la intervención para evitar cambios postquirúrgicos que pudieran influir la interpretación. Los pacientes con resecciones totales o subtotales tienen mejor supervivencia que aquellos sometidos sólo a biopsia. Aunque los estudios retrospectivos indican mejor pronóstico en aquellos pacientes en los que se consigue resección completa, la mayoría de los estudios prospectivos demuestran que los pacientes tratados con resecciones subtotales y posterior radioterapia y quimioterapia tiene un pronóstico similar que aquellos tratados con resecciones completas.

### **1.10.7.2. Radioterapia**

#### **1.10.7.2.1. Radioterapia en pacientes con riesgo estándar**

En pacientes pediátricos, el tratamiento radioterápico más aceptado tras la cirugía consiste en la irradiación del neuroeje a dosis bajas (23,4 Gy) y posterior sobreimpresión de la fosa posterior hasta 55,8 Gy (con fraccionamiento 5 x 1,8 Gy) junto con la administración de quimioterapia (COG 9961) (6).

El esquema propuesto por Merchant consiste en irradiación del neuroeje a dosis bajas (23,4 Gy) y posterior sobreimpresión de la fosa posterior hasta 36 Gy y del tumor primario hasta 55,8 Gy, seguido de administración de quimioterapia con altas dosis de ciclofosfamida, cisplatino y vincristina; Este tratamiento obtiene resultados similares utilizando menor dosis sobre la fosa posterior (7).

En cuanto al momento en el que administrar la RT, se aconseja que se realice dentro de los 28-40 días tras la cirugía.

En el caso de adultos (>18 años), dada la mejor tolerancia de una dosis alta al neuroeje que en niños, es posible mantener una dosis entre 36-40 Gy, pudiéndose plantear la reducción de dosis al neuroeje (23,4 Gy) cuando se utiliza quimioterapia (8).

La radioterapia en el meduloblastoma es efectiva y necesaria, pero fuente de importantes secuelas, por lo que diversos estudios multicéntricos investigan la posibilidad de disminuir la dosis de radioterapia y el volumen irradiado a altas dosis para reducirlas. También se investiga el uso de fraccionamientos alterados con o sin quimioterapia:

#### **Estrategias de reducción de dosis:**

- COG ACNS 0331: pendiente de resultados. Estudia la reducción de dosis del neuroeje a 18 Gy en niños menores de 8 años (9).

#### **Estrategias con fraccionamiento alterado:**

- M-SFOP 98: uso de hiperfraccionamiento: RT neuroeje 36 Gy

+ 68 Gy al lecho tumoral utilizando un fraccionamiento de 1 Gy por sesión y 2 sesiones al día (separadas al menos 6 h). Obtiene buenos resultados sin quimioterapia (10).

- SIOP-PNET IV: uso de hiperfraccionamiento: RT neuroeje 36 Gy +60 Gy fosa posterior + 68 Gy al lecho tumoral utilizando un fraccionamiento de 1 Gy por sesión y 2 sesiones al día. Buenos resultados incorporando quimioterapia (11).

### **Estrategias de reducción de volumen:**

- M-SFOP 98 (ver apartado anterior).
- Los protocolos PNETV yVI intentan averiguar si la sobreimpresión en un futuro se restringirá al lecho tumoral.

#### ***1.10.7.2.2. Radioterapia en pacientes con alto riesgo***

En la población pediátrica en pacientes de alto riesgo no debe reducirse la dosis al neuroeje (35-39 Gy). Entre los protocolos más utilizados con fraccionamiento convencional o hiperfraccionamiento destacan:

- St Jude Medulloblastoma-96: en alto riesgo mantiene la dosis al neuroeje a 39,6 Gy (con sobreimpresión fosa posterior 55,8 Gy) seguida de quimioterapia intensiva basada en ciclofosfamida y auto-trasplante (12).

- Instituto de Milán: utiliza quimioterapia intensiva tras la cirugía. Después administra radioterapia hiperfraccionada acelerada (HART):

-En menores de 10 años (neuroeje 31,2 Gy a 1,3 Gy + sobreimpresión fosa posterior 59,7 Gy a 1,5 Gy); 2 fracciones/día.

-En mayores de 10 años (neuroeje 39 Gy a 1,3 Gy + sobreimpresión fosa posterior 60 Gy a 1,5 Gy); 2 fracciones/día.

- HIT 2000: utiliza quimioterapia de inducción tras la cirugía (incluye metotrexato intraventricular) seguido de radioterapia hiperfrac-

cionada (neuroeje 40 Gy, fosa posterior 60 Gy y lecho tumoral 68 Gy) con quimioterapia posterior de mantenimiento. En caso de respuesta completa o respuesta parcial importante, megaterapia y autotrasplante previa a la radioterapia.

En el caso de adultos, la dosis al neuroeje debe mantenerse entre 36-40 Gy y la enfermedad macroscópica detectada en el neuroeje debe sobreimpresionarse al menos hasta 40 Gy (8).

### **1.10.7.3. Quimioterapia**

La quimioterapia se ha utilizado en los meduloblastomas con el objetivo de incrementar la eficacia y aumentar la supervivencia de los pacientes y para reducir la dosis y, por tanto, la toxicidad asociada a la irradiación craneoespinal. Aunque frecuentemente los estudios han incluido pacientes con independencia del riesgo de recidiva, se deben diferenciar a la hora del tratamiento entre pacientes de riesgo estándar y de alto riesgo.

#### **1.10.7.3.1. Quimioterapia en pacientes con riesgo estándar**

En la población pediátrica, los estudios SIOPI (13) y CCG 942 (14) (incluían pacientes de riesgo estándar y alto riesgo) que comparaban radioterapia vs. radioterapia y quimioterapia (basada en vincristina y prednisona) no demuestran beneficio con la administración de quimioterapia. Más recientemente, el estudio SIOPIII, realizado en pacientes pediátricos con riesgo estándar, demostraba un incremento en supervivencia libre de eventos con la administración de quimioterapia (vincristina, etopósido y carboplatino alternando con ciclofosfamida) (15). En adultos, la experiencia es muy limitada, pero dada la ausencia clara de beneficio con la utilización de la quimioterapia y la toxicidad asociada a la misma no se puede recomendar su administración de manera rutinaria.

Respecto a la administración de quimioterapia para reducir la dosis de radioterapia, el estudio del COG 9961 en población pediátrica con riesgo estándar demuestra que la administración de vincristina concomitante durante la radioterapia y posterior tratamiento adyuvante con quimioterapia (esquemas con cisplatino y vincristina asociados a lomustina o

ciclofosfamida) permite reducir la dosis de radiación craneoespinal a 23,4 Gy sin detrimento en la supervivencia (6). En adultos, dada la menor incidencia de efectos adversos asociados a radioterapia en población adulta hace que no se recomiende este esquema de reducción de dosis asociado a la quimioterapia, manteniéndose la dosis de 36 Gy sobre el neuroeje como estándar.

#### ***1.10.7.3.2. Quimioterapia en pacientes de alto riesgo***

Aunque los estudios SIOPI y CCG 942 no demostraron un beneficio global con la administración de quimioterapia adyuvante, el análisis retrospectivo ofrece un beneficio en los subgrupos de mal pronóstico (estadios T3-4, resecciones subtotales, metástasis craneoespinales). Esto ha hecho que se recomiende su administración en pacientes pediátricos de alto riesgo. En población adulta, la información disponible es más limitada, basándose fundamentalmente en estudios retrospectivos con escaso número de pacientes y esquemas de quimioterapia heterogéneos, lo que dificulta su interpretación. Recientemente, Brandes y cols. han publicado un estudio retrospectivo en el que administran quimioterapia previa a la irradiación con un esquema basado en cisplatino, etopósido y ciclofosfamida, alcanzando en pacientes adultos una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global a 5 años del 72 y 75%, respectivamente, similar a la alcanzada en pacientes de riesgo estándar tratados exclusivamente con radioterapia (16). De este modo, a pesar de no poderse establecer un tratamiento estándar, dado el mal pronóstico de este subgrupo de pacientes, se recomienda la administración de quimioterapia complementaria en pacientes de alto riesgo (tabla II).

#### ***1.10.7.3.3. Quimioterapia en pacientes recurrentes***

No existe un tratamiento estándar en la recidiva, siendo su finalidad eminentemente paliativa. Se han descrito respuestas a combinaciones de fármacos como vincristina, nitrosureas, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino, aunque en general de corta duración. En un análisis retrospectivo de la Clínica Mayo en pacientes adultos con tumores embrionarios recurrentes tratados con altas dosis de quimioterapia (thiotepa y carboplatino) y trasplante autólogo de progenitores se observó un aumento de supervivencia respecto a pacientes tratados con quimioterapia convencional basada en nitrosureas o cisplatino, con un pequeño porcentaje de pacientes largos supervivientes (17).

**Tabla II****Esquemas de quimioterapia para meduloblastoma de alto riesgo del adulto**

Referencia	Esquema de quimioterapia
Packer RJ y cols. (6)	Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> durante la radioterapia Día 0 lomustina (CCNU) 75 mg/m <sup>2</sup> vo Día 1 cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> iv Días 1, 7, 14 vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg) iv durante un máximo de 8 dosis. Cada 42 días durante 8 ciclos, comenzando 6 semanas después de finalizar la radioterapia
Packer RJ y cols. (6)	Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> durante la radioterapia Día 0 cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> iv Días 1, 7, 14 vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2 mg) iv durante un máximo de 8 dosis. Días 21, 22 ciclofosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> iv Cada 42 días durante 8 ciclos, comenzando 6 semanas después de finalizar la radioterapia
Brandes AA y cols. (16)	Días 1-4 cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> Días 1-4 etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> Día 4 ciclofosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> Cada 28 días durante 2 ciclos antes de la radioterapia y durante 4 ciclos tras la radioterapia.

**1.10.8. SEGUIMIENTO**

En pacientes de riesgo estándar se recomienda la realización de una RM cerebral cada 3 meses y una RM espinal cada 6 meses durante los primeros dos años. Entre el 3.º y 5.º año se realizará una RM cerebral y espinal cada 6 meses y anual a partir del 5.º año.

En pacientes de alto riesgo se recomienda realizar la RM cerebral y espinal cada 3 meses durante los primeros dos años, cada 6 meses hasta el 5.º año y anual a partir del 5.º año.

Debido a la posible afectación del eje hipotálamo-hipofisario por la radioterapia, se debe evaluar la función endocrina, en particular la secreción de GH (en pacientes pediátricos), función tiroidea y hormonas sexuales cada 6 meses. El control de la posible ototoxicidad debe realizarse mediante audiometrías o potenciales evocados cada dos años. En pacientes pediátricos debe realizarse evaluación de la función cognitiva y del desarrollo psicomotor.



### 1.10.9. PNET DEL ADULTO

Debido a su excepcional incidencia no existen datos suficientes para establecer el tratamiento óptimo. En general, se recomienda utilizar protocolos pediátricos similares al meduloblastoma de alto riesgo, basados en quimioterapia adyuvante, irradiación sobre el neuroeje y sobreimpresión sobre el tumor primario, siendo en cualquier caso el pronóstico peor que en el meduloblastoma.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Navajas A, Fernández-Teijeiro A, The CNS Tumours Working Group of the Spanish Society of Paediatric Oncology. Embryonic tumours of the central nervous system. *Clin Transl Oncol* 2005;7:219-27.
2. Lai R. Survival of patients with adult medulloblastoma. A population-based study. *Cancer* 2008;112(7):1568-74.
3. Chang CH, Housepian EM et al. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969;93:1351-59.
4. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17(3):832-45.
5. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:165-79.
6. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4202-8.
7. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ et al. Multi institution prospective trial of reduced dose craniospinal irradiation (23,4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 2008;70(3):782-7.
8. Clinical Practice Guideline CNS-008 Medulloblastoma Date Developed: August, 2010 [www.albertahealthservices.ca](http://www.albertahealthservices.ca).
9. ACNS0331: A Study Evaluating Limited Target Volume Boost Irradiation and Reduced Dose Craniospinal Radiotherapy (18.00 Gy) and Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Standard Risk Medulloblastoma: A Phase III Double Randomized Trial.
10. Carrie C, Muracciole X, Gómez F. French Society of Pediatric Oncology et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;1;63(3):711-6.
11. Phase III Randomized Study of Conventional Versus Hyperfractionated Radiotherapy

## 1.10. Tratamiento complementario postquirúrgico del meduloblastoma y del PNET del adulto

- and Vincristine Followed By Cisplatin, Lomustine, and Vincristine in Pediatric Patients With Standard-Risk Medulloblastoma- [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
12. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006;7(10):813-20.
  13. Tait DM et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multicentre control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26(4):464-9.
  14. Evans AE et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72(4):572-82.
  15. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K et al. Results of a Randomized Study of Preradiation Chemotherapy Versus Radiotherapy Alone for Nonmetastatic Medulloblastoma. The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1581-91.
  16. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. Long-term Results of a Prospective Study on the Treatment of Medulloblastoma in Adults. *Cancer* 2007;110:2035-41.
  17. Gill P, Litzow M, Buckner J et al. High-dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Transplantation in Adults With Recurrent Embryonal Tumors of the Central Nervous System. *Cancer* 2008;112(8):1805-11.

# 1.11. TRATAMIENTO DEL LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Carlos Grande García

El linfoma primario del Sistema Nervioso Central (LPSNC) es una variedad poco frecuente de linfoma no Hodgkin de células B con afectación limitada al cerebro, leptomeninges, ojos o médula espinal. Supone menos del 7% de los tumores cerebrales y alrededor del 1% de todos los linfomas. Por razones no bien conocidas, su incidencia está aumentando, especialmente en sujetos inmunocompetentes. Es un tumor sensible a los esteroides, la quimioterapia y la radioterapia, y se pueden lograr remisiones duraderas con estos tratamientos (1).

Por la baja frecuencia de la enfermedad y la falta de estudios aleatorizados, no está bien establecido cuál es el tratamiento más adecuado para estos pacientes. Las recidivas son frecuentes y para los que sobreviven, la neurotoxicidad a largo plazo, en especial en los mayores de 60 años, es un problema grave (2).

Hasta hace unos diez años, el tratamiento convencional del LPSNC era la radioterapia holocraneal. Con esta terapia se conseguía una supervivencia mediana de 10-12 meses, con una supervivencia actuarial a los dos años inferior al 30%. En la última década se han publicado series de pacientes con LPSNC tratados con diferentes combinaciones de quimioterapia antes de administrar radioterapia y, más recientemente, sin administrar posteriormente radioterapia. Con tales regímenes terapéuticos se consigue una supervivencia mediana de 30 meses y una supervivencia actuarial a los 5 años superior al 30%, resultado netamente superior a los previos (3-6).

### **1.11.1. QUIMIOTERAPIA**

Se utilizan fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica: metotrexato, arabinósido de citosina, nitrosoureas, thiotepa, procarbazona y temozolomida. Los esteroides y los esquemas de quimioterapia convencionales (tipo CHOP) inducen respuestas clínicas y radiológicas de corta duración.

#### ***1.11.1.1. Metotrexato a alta dosis***

El metotrexato en dosis entre 1 g/m<sup>2</sup> y 8 g/m<sup>2</sup> es el fármaco más importante y utilizado en el LPSNC. Para su administración se requiere un tratamiento de soporte riguroso, con hidratación, alcalinización, rescate con folínico y control de función renal. Se han utilizado diferentes pausas, teniendo en cuenta que para que se alcancen niveles adecuados en el parénquima cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es importante tanto la dosis como el tiempo de administración: 3 g/m<sup>2</sup> en 3 horas obtiene concentraciones superiores que 8 g/m<sup>2</sup> en 24 horas (7). En general, la administración de dosis superiores a 3 g/m<sup>2</sup> no ofrece mejores resultados y, sin embargo, requiere un control clínico más complejo.

#### ***1.11.1.2. Metotrexato en combinación***

La incorporación de la citarabina alta dosis a los esquemas de metotrexato puede ofrecer mejores resultados. En el estudio del International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), 79 pacientes con LPSNC de nuevo diagnóstico fueron aleatorizados para recibir 4 ciclos de metotrexato alta dosis como tratamiento único o en combinación con citarabina alta dosis. Los pacientes fueron después tratados con radioterapia. La citarabina aumentó la tasa de remisiones completas, la tasa de respuesta global y, además, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia fue más prolongada (8).

Se han utilizado otros múltiples esquemas de poliquimioterapia con buenos resultados (MPV, MBVP, MATILDE, ...). No disponemos de estudios comparativos aleatorizados y, en términos generales, ninguna de las combinaciones obtiene mejores resultados que las demás.

Muchos pacientes reciben dexametasona para reducir el edema cerebral. En general, la incorporación de corticoides en los regímenes de poliquimioterapia no ha mejorado el índice de respuestas y no debe olvidarse el aumento de la incidencia de infecciones cuando se utilizan esteroides de forma prolongada.

### ***1.11.1.3. Utilización de quimioterapia intratecal***

Hasta un 42% de pacientes puede tener afección leptomeníngea al debut (9). Con la utilización de esquemas con metotrexato alta dosis, la necesidad de utilizar la vía intratecal es controvertida. En general, la terapia intratecal no es necesaria cuando se utilicen dosis superiores a 3 g/m<sup>2</sup> de metotrexato.

## **1.11.2. RADIOTERAPIA**

La mejoría de la supervivencia con el empleo de los nuevos regímenes de quimioterapia ha puesto de manifiesto una mayor evidencia de los efectos neurotóxicos de la radioterapia a largo plazo. La toxicidad es mayor en enfermos de más de 60 años, en especial si han sido tratados con metotrexato alta dosis.

Dos análisis retrospectivos han demostrado que la adición de radioterapia a la quimioterapia no mejora la tasa de supervivencia. El control de la enfermedad a largo plazo puede ser mejor con radioterapia, pero la neurotoxicidad puede comprometer la supervivencia (10, 11).

Algunos estudios sugieren que la utilización de dosis de radioterapia más bajas de las habituales puede ser suficiente, como tratamiento de consolidación en pacientes en los que se logra una respuesta completa con regímenes de quimioterapia basados en metotrexato alta dosis. Se está estudiando la posibilidad de evitar la radioterapia en esta misma circunstancia.

En el caso en que se prescinda de la radioterapia, se deben considerar otras estrategias para consolidar o intensificar la respuesta.

### **1.11.3. QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SOPORTADA CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (TAPH)**

La megaquimioterapia con TAPH es una estrategia frecuentemente utilizada en linfoma de alto riesgo. La mayoría de las drogas utilizadas a megadosis atraviesan la barrera hematoencefálica.

Recientemente, varios estudios han señalado el papel de la intensificación mediante dosis altas de quimioterapia (basadas en una combinación de BCNU y thiotepa) seguidas de un TAPH en pacientes de hasta 70 años con LPSNC y con respuesta a la quimioterapia inicial. La toxicidad ligada al procedimiento es muy aceptable y los resultados de eficacia antitumoral muy buenos, con excelentes cifras de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En concreto, estos resultados son muy notables en los pacientes tratados sólo con quimioterapia más TAPH y sin radioterapia holocraneal (12, 13).

Debe tenerse en cuenta que este tratamiento se ofrece a pacientes más jóvenes, que suelen tener un buen estado general y que tienen enfermedad quimiosensible, lo que puede suponer un sesgo en la interpretación de los resultados. Hasta el momento no disponemos de estudios aleatorizados.

### **1.11.4 INMUNOTERAPIA**

El LPSNC es en la mayoría de los casos un linfoma B. Algunos estudios han mostrado eficacia de rituximab en combinación con quimioterapia, a pesar de que el tratamiento con rituximab no atraviesa la barrera hematoencefálica (14). Las dosis y pautas de administración no están bien establecidas. Por el momento no es un tratamiento estandarizado en primera línea.

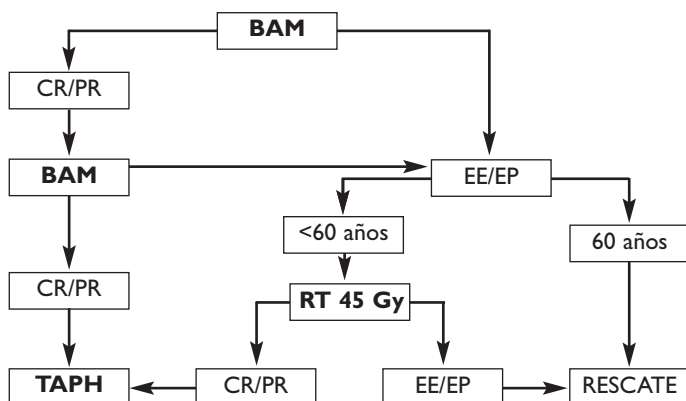
### **1.11.5. LPSNC EN INFECCIÓN POR VIH**

Varios esquemas de quimioterapia han demostrado actividad en los pacientes con infección VIH y el efecto inmunomodulador de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA), como tratamiento único, puede

inducir respuestas tumorales (15). Debe tenerse en cuenta el riesgo elevado de leucoencefalopatía con el uso de radioterapia y quimioterapia alta dosis en estos pacientes.

### 1.11.6. GUÍA CLÍNICA ASISTENCIAL DEL TRATAMIENTO DEL LPSNC DEL GRUPO GELTAMO <http://www.geltamo.es/index.php/protocolos>

Esta guía clínica pretende ofrecer un protocolo terapéutico para este tipo infrecuente de linfoma que pueda ser seguido por cualquier hospital español. Como tratamiento quimioterápico inicial se propone un régimen con tres fármacos fundamentales, BCNU, metotrexato a dosis intermedias y citarabina, resultante de una modificación del esquema BVAM previamente utilizado y publicado por algunos grupos españoles. Posteriormente, todos los pacientes en respuesta recibirán una intensificación con TAPH. Los enfermos jóvenes (menores de 60 años) que no respondan a la quimioterapia, recibirán radioterapia holocraneal y posteriormente serán así mismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.



RC: Respuesta completa: desaparición lesiones captantes de gadolinio.

RP: respuesta parcial: reducción  $\geq 50\%$ .

EP: enfermedad progresiva: aparición nuevas lesiones, aumento  $>25\%$ .

EE: enfermedad estable: todas las demás situaciones.

### **1.11.6.1. Esquema de tratamiento**

### **1.11.6.2. Evaluación inicial**

Los pacientes deben tener evidencia histológica (biopsia cerebral o vitrectomía) o citológica (LCR) que permita el diagnóstico de LPSNC. Las exploraciones a realizar antes del tratamiento son las siguientes:

- Historia clínica y exploración física completa.
- Evaluación estado funcional según escala de la ECOG.
- Evaluación neurológica basal.
- Hemograma completo, función hepática y renal, LDH y beta-microglobulina.
- Serología VIH.
- Resonancia magnética cerebral basal.

Estudios de extensión sistémica del linfoma:

- TC torácica, abdominal y pélvica.
- Si resulta factible en el centro, se recomienda practicar una PET/TAC como prueba de imagen inicial.
- Examen lámpara de hendidura.
- Biopsia médula ósea.
- Punción lumbar, si no está contraindicada, para análisis citológico.

### **1.11.6.3. Quimioterapia inicial. Esquema BAM**

Carmustina (BCNU) 100 mg/m<sup>2</sup> ev día 1.

Metotrexato 2,0 g/m<sup>2</sup>\* ev días 8, 24, 40.

Ara-C 3,0 g/m<sup>2</sup> ev días 9, 25, 41.

---

\*Rescate con ácido fólico y pauta de administración en 4 horas. La cifra de creatinina sérica debe ser normal antes del tratamiento. En pacientes de edad >60 años se requerirá, además de la cifra normal de creatinina sérica, un aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min.



### 1.11.6.4. *Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH)*

Movilización tras 2.º BAM (mínimo:  $2 \times 10^6$  células CD34).

Acondicionamiento:

Carmustina (BCNU) 400 mg/m<sup>2</sup> – día -6.

Thiotepa 5 mg/kg/día – días -5 y -4.

### 1.11.6.5. *Radioterapia*

Se contempla el tratamiento con radioterapia holocraneal en aquellos pacientes menores de 60 años que no hayan respondido o hayan progresado tras 1 ó 2 ciclos de BAM (ver esquema).

En esos casos, la radioterapia se iniciará a las 2 semanas de la última dosis de quimioterapia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Elizabeth R, Gerstner MD, Tracy T, Batchelor, MD. Primary Central Nervous System Lymphoma. Arch Neurol 2010;67:291-97.
2. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 1998;16:859-63.
3. Ferreri AJM, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. Ann Oncol 2000;11:927-937.
4. Bessell EM, Graus F, López-Guillermo A et al. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS lymphoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2001;50:457-464.
5. Corn BW, Dolinskas C, Scott Ch et al. Strong correlation between imaging response and survival among patients with primary central nervous system lymphoma. A secondary analysis of RTOG studies 83-15 and 88-06. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000;47:299-303.
6. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma. The next step. J Clin Oncol 2000;18:3144-3150.
7. Vassal G, Valteau D, Bonnay M et al. Cerebrospinal fluid and plasma methotrexate levels following high-dose regimen given as a 3-hour intravenous infusion in children with nonHodgkin's lymphoma. Pediatr Hematol Oncol 1990;7:71-77.

8. Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M et al. Randomized phase II trial on primary chemotherapy with high-dose methotrexate alone or associated with high-dose cytarabine for patients with primary CNS lymphoma (IELSG #20 Trial): tolerability, activity and event-free survival analysis. *Blood* 2008;112:580(abstr).
9. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38:202-09.
10. Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002;58:1513-20.
11. Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS et al. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Cancer* 2008;113:1025-31.
12. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3865-3870.
13. Illerhaus G, Müller F, Feuerhake F et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93:147-148.
14. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 4730-35.
15. Aboulafia DM, Ratner L, Miles SA et al. Antiviral and immunomodulatory treatment for AIDS-related primary central nervous system lymphoma: AIDS Malignancies Consortium pilot study 019. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:399-402.

## 1.12. MANEJO DE LOS TUMORES CEREBRALES MENOS FRECUENTES: EPENDIMOMAS Y TUMORES GERMINALES

Ignacio García Escobar y Juan Manuel Sepúlveda Sánchez

### 1.12.1. EPENDIMOMAS

Los endimomas son neoplasias gliales poco frecuentes (2-9% de los tumores cerebrales primarios) originados a partir de las células que tapijan el sistema ventricular; el epéndimo. Sin embargo, también pueden localizarse en el parénquima cerebral sin contacto con los ventrículos. La incidencia de los endimomas es la misma en varones y mujeres, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 5 años con un 25-40% de los casos diagnosticados antes de los dos años de edad. No se conoce ningún factor etiológico de esta enfermedad, aunque los pacientes con neurofibromatosis tipo II tienen mayor riesgo de padecerla (1).

Aproximadamente el 60% de los endimomas son infratentoriales y un 40% supratentoriales (2). El IV ventrículo es el origen más frecuente y en esta localización el tumor se extiende hacia las cisternas de la fosa posterior a través de los forámenes de Luschka y Megendie. Otras localizaciones típicas son los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, aunque la mitad de los endimomas supratentoriales son intraparenquimatosos, probablemente originados de restos embrionarios de epéndimo (3). Los endimomas también pueden aparecer en el canal raquídeo, bien de forma intramedular; bien en el cono medular y *filum terminale*. El lugar de origen de estas tumoraciones varía según la edad:

-**En la edad pediátrica**, el 90% de los endimomas son intracra-neales, de los cuales el 60% se originan en la fosa posterior:

-**En adultos**, el 75% de los casos se originan en el canal espinal.

### 1.12.1.1. *Clínica y diagnóstico*

La presentación clínica de los tumores endodimarios varía según la localización. Las neoplasias que se originan en el sistema ventricular debutan frecuentemente como una hipertensión intracraneal por bloqueo del flujo de LCR. En este caso, los síntomas y signos más frecuentes son: cefalea, náuseas, vómitos y papiledema. En los endodimomas de la fosa posterior se añaden otros síntomas como ataxia, diplopia, vértigo y paresias de pares craneales, mientras que en los supratentoriales asocian sintomatología focal neurológica como hemiparesia, hemihipoestesia, hemianopsia homónima o disfasia.

La clínica de los endodimomas del canal raquídeo es diferente si el origen es medular o del cono medular. Los primeros se presentan como un síndrome centromedular que progresa hacia la paraparesia espástica si no se resecan. Los endodimomas originados en la región terminal de la médula se presentan como un síndrome del cono medular progresivo.

La diseminación leptomenígea aparece en menos del 10% de los casos, siendo más frecuente en los tumores de fosa posterior que en los supratentoriales. La diseminación es algo más frecuente en los tumores de alto grado que en el resto (4). Es muy poco habitual que el síntoma inicial de estas neoplasias sea consecuencia de la carcinomatosis menígea.

La RM es la técnica diagnóstica más adecuada pues tiene una alta precisión para localizar el tumor y describir sus relaciones anatómicas con el tronco del encéfalo o la médula espinal. Con esta técnica, los endodimomas se caracterizan por ser lesiones hipointensas en T1 con áreas quísticas, a veces con zonas de hemorragia, y que captan contraste de manera marcada (5). Los endodimomas de fosa posterior se muestran en la RM como masas bien delimitadas relacionados estructuralmente con el cuarto ventrículo. En la médula espinal aparecen como lesiones medulares profundas. Sin embargo, los originados a nivel supratentorial son difíciles de diferenciar de otros gliomas. La RM también tiene un papel importante, junto a la citología de LCR, para descartar la diseminación leptomenígea. La TC es una técnica con menos trascendencia en el diagnóstico de estas enfermedades, aunque los endodimomas presentan frecuentemente calcificaciones intratumorales como característica diferencial con otras neoplasias.

### **1.12.1.2. Manejo de los ependimomas grado I de la OMS**

El ependimoma mixopapilar (grado I de la OMS) es una variante del ependimoma que se origina en el *filum terminale*. En el momento del diagnóstico, el tumor se ha podido extender hacia el cono medular. Es de crecimiento lento, produciendo un síndrome del cono medular o cola de caballo típicos. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica, que si ésta es completa puede ser curativa.

Los subependimomas son neoplasias con áreas de ependimoma a las que se añade un componente astrocitario formado por astrocitos fibrilares subependimarios. Se desarrollan en las paredes o suelo del IV ventrículo en adultos de edad avanzada. La clínica suele ser consecuencia de la obstrucción del flujo de LCR a nivel del IV ventrículo y no derivada de infiltración de estructuras.

La resección quirúrgica completa del ependimoma es curativa pero en ocasiones no es necesaria debido al lento crecimiento del tumor y la edad avanzada de algunos pacientes. En los casos en que se opta por no realizar la resección de la lesión, el tratamiento es sintomático de la hidrocefalia mediante derivación ventricular. No existen datos que indiquen que la radioterapia o la quimioterapia aporten algún tipo de beneficio en estos casos. De forma excepcional, el subependimoma se origina en la médula cervical, produciendo un síndrome centromedular lentamente progresivo y doloroso. El tratamiento quirúrgico alivia estos síntomas aunque, por la localización, es más difícil realizar una resección completa.

### **1.12.1.3. Manejo del ependimoma grado II**

El ependimoma muestra un aspecto característico al microscopio, con formaciones conocidas como rosetas ependimarias y pseudorrosetas cuando las células rodean vasos. El tratamiento del ependimoma es la resección quirúrgica, y si se consigue una extirpación completa, suele ser curativa (6). En algunas ocasiones es necesario realizar también procedimientos de derivación ventricular debido a la alta frecuencia de hidrocefalia que asocian estas neoplasias. A partir de la segunda semana después de la cirugía se recomienda realizar una RM espinal completa y una punción lumbar con citología de LCR para excluir la existencia de diseminación leptomeningea.

La radioterapia postoperatoria es de elección si la resección ha sido parcial, sin embargo, cuando la resección es completa, el uso de radioterapia es controvertido y se aceptan como válidas tanto la observación como la irradiación focal (7-9). En caso de aplicar radioterapia, el tratamiento consiste en una dosis focal de entre 54 y 59,4 Gy con un margen de 1-2 cm utilizando fracciones diarias de 1,8-2 Gy. En el caso de que exista diseminación leptomeníngea, está indicado realizar una irradiación craneoespinal completa con 36 Gy en fracciones de 1,8 Gy. El tumor primario debe completarse hasta llegar a 54-59 Gy también en fracciones de 1,8 Gy.

La quimioterapia no es un tratamiento estándar en los ependimomas grado II y no hay ensayos clínicos prospectivos específicos que evalúen su eficacia de forma adyuvante.

El ependimoma grado II es un tumor de buen pronóstico, con una supervivencia a los cinco años cercana al 80% (9). En cuanto al seguimiento, tampoco disponemos de estudios diseñados para optimizar el mejor régimen pero, teniendo en cuenta su comportamiento biológico y el seguimiento que se realiza en otros gliomas, se puede recomendar realizar una RM craneal cada 3-4 meses durante el primer año y después cada 4-6 meses durante dos años, pasando a realizar RMs semestrales a partir del tercer año.

#### ***1.12.1.4. Manejo del ependimoma anaplásico (grado III de la OMS)***

Es menos frecuente que el ependimoma grado II y se caracteriza por la presencia de actividad mitótica, fenómenos de proliferación vascular y necrosis. El tratamiento fundamental consiste en la resección más amplia posible. La radioterapia estaría indicada de forma adyuvante en todos los casos después de la cirugía, aunque existen muy pocos estudios realizados de forma específica para la variante grado III. También en este caso es necesario excluir la presencia de diseminación meníngea y en caso de que ocurriese, el tratamiento sería el mismo que el descrito en el apartado anterior. Las recomendaciones de quimioterapia y seguimiento son las mismas que en el ependimoma grado II, teniendo en cuenta que el pronóstico es peor y el riesgo de recidiva y deseminación meníngea son mayores.

El ependimoblastoma no se clasifica dentro de los tumores ependimarios sino como un tumor embrionario y como tal debe ser manejado.

### **1.12.2. TUMORES GERMINALES PRIMARIOS DEL SNC**

Los tumores germinales primarios del SNC son neoplasias poco frecuentes que se diagnostican preferentemente en la edad pediátrica. En conjunto representan el 2-3% de los tumores primarios cerebrales con un pico de incidencia entre los 10 y los 12 años de edad, aunque pueden ocurrir en edades más avanzadas. Todos los tipos histológicos son más frecuentes en varones. Estas neoplasias son más frecuentes en Japón y otros países del este de Asia, sin que se conozca la causa (10).

Estos tumores se originan por la transformación maligna de precursores germinales residuales que no migraron adecuadamente hacia las gonadas durante el periodo embrionario, al igual que ocurre con otros tumores germinales extragonadales. El porcentaje de cada uno de los subtipos histológicos varía según las series publicadas pero se puede afirmar que los germinomas representan entre el 40 y el 60% de los casos, los teratomas el 20% y el resto de histologías, incluyendo los tumores mixtos, representan entre el 20 y el 40% (11, 12). La mayoría de los tumores germinales se originan en las proximidades del III ventrículo, aunque también se pueden encontrar en los ganglios de la base, los ventrículos laterales, cerebelo y cuerpo caloso. Globalmente, la localización más habitual es la glándula pineal seguida del área supraselar; aunque un 15% de los pacientes presentan enfermedad en los dos niveles. Por subtipos histológicos, los germinomas tienen mayor tendencia a afectar al área supraselar y el resto a la glándula pineal (13).

#### ***1.12.2.1. Presentación clínica y diagnóstico***

La clínica de presentación depende de la localización del tumor; sin embargo, por su localización adyacente al sistema ventricular; es muy frecuente que exista hidrocefalia obstructiva con sus síntomas habituales: cefalea orgánica, vómitos, somnolencia y síndrome de Parinaud. Cuando existe infiltración del área supraselar; puede haber otras alteraciones como defectos campimétricos, diabetes insípida, alteración del crecimiento, pubertad precoz o hipopituitarismo.

El proceso diagnóstico se basa en las técnicas de imagen, marcadores tumorales e histología. La RM es muy útil para evaluar las características del tumor y sus relaciones con las estructuras adyacentes. Una vez que se sospecha el diagnóstico de tumor germinal, deberá realizarse una RM espinal completa para evaluar la existencia de diseminación leptomeníngea. Antes de iniciar cualquier tratamiento es necesario realizar citología de LCR y marcadores tumorales (alfafetoproteína y B-HCG) en LCR y sangre. Los marcadores tumorales son útiles para orientar el diagnóstico pero también para monitorizar la respuesta a los distintos tratamientos y facilitar el seguimiento posterior. Existe un aumento de los marcadores tumorales en la mayoría de los tumores germinales intracraneales, excepto en los teratomas maduros, que no presentan elevación de ninguno de ellos. En los coriocarcinomas se eleva la B-HCG y en los tumores del saco vitelino la AFP. En los teratomas inmaduros, en los carcinomas embrionarios y en los tumores mixtos se pueden elevar ambos marcadores. Los germinomas pueden presentar elevaciones moderadas de BHCG.

Los tumores germinales asientan en estructuras profundas del encéfalo por lo que es muy poco probable que se realice una extirpación completa que, por otro lado, no es imprescindible para conseguir la curación. Sin embargo, es preferible obtener una muestra histológica bien mediante una biopsia estereotáxica, mediante una cirugía abierta o mediante una biopsia endoscópica, especialmente en los casos en los que puede no haber aumento de los marcadores tumorales.

### **1.12.2.2. Teratoma**

Son neoplasias que presentan áreas con diferenciación de cada una de las tres capas germinales, endodermo, mesodermo y ectodermo, por lo que pueden presentar pelo, dientes, cartílago, tejido mucinoso, glial e incluso tiroideo. Pueden presentar distintos grados de diferenciación según la presencia de tejido inmaduro y alfafetoproteína.

El tratamiento de los teratomas, tanto maduros como inmaduros, es la resección quirúrgica que puede ser curativa si es completa. En caso de que exista enfermedad residual, se puede administrar radioterapia focal complementaria o, si el tamaño de la lesión es pequeño, radiocirugía.



Ambos tratamientos postquirúrgicos son eficaces y pueden evitar el crecimiento de la lesión (14).

### 1.12.2.3. *Germinomas*

Son los tumores germinales más frecuentes y tienen las mismas características histológicas que los germinomas de otras localizaciones.

La resección completa no es necesaria para conseguir la curación del paciente y no debe realizarse si existe algún riesgo de producir secuelas neurológicas o endocrinológicas. El papel de la cirugía es conseguir una muestra histológica y revertir la hidrocefalia mediante *shunts* de derivación.

Los germinomas son tumores altamente quimio y radiosensibles. El tratamiento de elección de los germinomas localizados es la radioterapia, aunque la dosis y el volumen a radiar son temas controvertidos. La incidencia de diseminación por el LCR está entre el 7 y el 12%, por esta razón se utilizan campos de radiación que incluyen todo el sistema ventricular y no sólo tumor primario. El tratamiento radioterápico espinal completo se reserva para los pacientes con diseminación meníngea al diagnóstico. La supervivencia global a los cinco años con este esquema de tratamiento es del 93% (15). La quimioterapia neoadyuvante con irradiación a bajas dosis (30-40 Gy) se reserva en algunos casos para niños de corta edad en los que se quiere diferir o minimizar la radioterapia (16, 17).

### 1.12.2.4. *Tumores germinales no germinomatosos*

Este grupo de enfermedades incluye al carcinoma embrionario, al tumor del seno endodérmico y a los tumores mixtos. A nivel histológico no se diferencian de los que podríamos hallar a nivel testicular o mediastínico. El pronóstico general de estas neoplasias es peor que en el de los germinomas, con mayor tendencia a recidivar y mayor tasa de resistencias a la radioterapia y a la quimioterapia. Se agrupan en este apartado del capítulo porque que no hay diferencias en el manejo de todos ellos.

La cirugía inicial queda limitada a la toma de una muestra histológica con la menor morbilidad neurológica posible. Además de la biopsia, la

cirugía puede ser importante para resolver la hidrocefalia mediante derivaciones ventrículo-peritoneales. Al igual que en otras neoplasias no seminomatosas extracraniales, la cirugía puede tener un papel importante para reseccionar lesiones residuales con marcadores negativos (18).

El tratamiento de estos tumores se basa en la poli-quimioterapia inicial seguida de radioterapia según el estadiaje post-tratamiento. La quimioterapia inicial consiste en 4 ciclos del esquema BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino) u otros basados en platinos. Después de esta fase debe realizarse un nuevo estadiaje de la enfermedad. Si la respuesta es completa, se añade RT al área tumoral en una dosis de entre 30-50 Gy. Si existe masa residual con marcador negativo se puede intentar aplicar una resección de la misma, y si no es posible, lo ideal es realizar un tratamiento con radioterapia focal hasta 50 Gy. En el caso de que persista enfermedad activa, es decir, exista masa residual con marcadores positivos, se realizará un tratamiento radioterápico craneoespinal con 24-30 Gy con sobreimpresión de las áreas afectas hasta completar 54-60 Gy. Si existe enfermedad meníngea, se realizará también sobreimpresión de las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ebert C, von Haken M, Meyer-Puttlitz B et al. Molecular genetic analysis of ependymal tumors. NF2 mutations and chromosome 22q loss occur referentially in intramedullary spinal ependymomas. *Am J Patol* 1999;155:627.
2. Schiffer D. Histologic prognostic factors in ependymoma. *Childs Nerv Syst* 1991;7:177.
3. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255.
4. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:825.
5. Chen CJ, Tseng YC, Hsu HL, Jung SM. Imaging predictors of intracranial ependymoma. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:407.
6. Healey EA, Barnes PD, Kupsky WJ et al. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991;28:666.
7. Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J. Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr Neurosurg* 1998;29:40.
8. Palma L, Nelly P, Mariottini A et al. The importance of surgery in supratentorial ependymomas. Long-term survival in a series of 23 cases. *Childs Nerv Syst* 2000;16:170.
9. Rogers L, Pueschel J, Spetzler R et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg* 2005;102:629.

## 1.12. Manejo de los tumores cerebrales menos frecuentes: ependimomas y tumores germinales

10. Goodwin TL, Sainani K, Fisher PG. Incidence patterns of central nervous system germ cell tumors: a SEER study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:541-4.
11. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosur* 1985;63:155-167.
12. Matsutani M. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical análisis of 153 histologically verified cases. *J Neurosur* 1997;86:446.
13. Echeverría ME, Fangusaro J, Oldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13:690.
14. Fuller BG, Kapp DS and Cox R. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 208 previously reported cases. *Int J Radiat Oncol Bios Phys* 1994;42:229-245.
15. Haas-Kogan DA et al. Radiation therapy for intracranial germ cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:511-518.
16. Bouffet E et al. Combined treatment modality for intracranial germinomas: results of a multicentre SFOP experience. *Societe Francaise d Óncologie Pédiatrique. Br J Cancer* 1999;79:199-204.
17. Buckner JC et al. Phase II trial of primary chemotherapy followed by reduced-dose radiation for CNS germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:933-40.
18. Balmaceda C et al. Chemotherapy without irradiation: a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors : results of an international cooperative trial. *The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. J Clin Oncol* 1996;14:2908-15.

## **2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS SISTÉMICAS**

### **2.1. CARCINOMATOSIS MENÍNGEA**

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez y Elena Garralda Cabanas

Se define como carcinomatosis meníngica (CM) a la infiltración por células neoplásicas de cualquier capa meníngica o del líquido cefalorraquídeo (LCR). Comúnmente, los términos carcinomatosis meníngica y carcinomatosis leptomeníngica se utilizan de forma sinónima. Sin embargo, el segundo término es más correcto pues excluye las metástasis dures y epidurales que tienen una fisiopatología y manifestaciones clínicas distintas. En adelante nos referiremos a la carcinomatosis leptomeníngica.

La afectación leptomeníngica puede desarrollarse en aproximadamente el 5% de todos los enfermos con cáncer; en el 3-5% de los pacientes con carcinoma de mama, en el 10-11% de los carcinomas de pulmón y hasta en el 23% de los pacientes con algunos subtipos de linfoma (1). La incidencia de CM está aumentando en los últimos años, posiblemente debido a la mayor supervivencia de muchos pacientes con cáncer y también al hecho de que los agentes citotóxicos son cada vez más eficaces eliminando las micrometástasis sistémicas pero sin que su penetración de la barrera hematoencefálica sea suficiente.

La diseminación hematógica y la invasión directa de las leptomeninges desde lesiones adyacentes, especialmente vertebrales, son los mecanismos más importantes en el desarrollo de la CM. Las metástasis meníngicas también pueden generarse por extensión a través de las vainas nerviosas y por invasión desde el parénquima cerebral. La causa más frecuente de CM es el carcinoma de mama que supone el 23,7% de todos los casos, seguido de las leucemias (19,7%), especialmente la leucemia linfática crónica, los linfomas (16,8%), el cáncer de pulmón (14,4%), melanoma (4,8%), meduloblastoma (2,3%), glioblastoma multiforme (1,9%) y estómago (1,3%). Sin embargo, se han diagnosticado casos de CM en casi todos los tipos de cáncer. En general, predominan los adenocarcinomas

que en conjunto suponen el 34% de todos los casos. En pacientes con carcinoma de pulmón, los subtipos con mayor tendencia a desarrollar CM son el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas. El adenocarcinoma gástrico es el tumor digestivo con mayor tendencia a generar CM. Más del 80% de los pacientes diagnosticados de CM habían sido previamente diagnosticados de un tumor primario, generalmente diseminado y con metástasis cerebrales en el 23%. En aquellos pacientes en que la CM es la primera manifestación de la enfermedad, el tumor responsable más frecuente es el adenocarcinoma de pulmón (1).

### **2.1.1. DIAGNÓSTICO**

A nivel clínico, la CM es una enfermedad muy heterogénea y debe sospecharse en aquellos pacientes con una enfermedad oncológica conocida que presenten signos o síntomas neurológicos multifocales de instauración subaguda o cefalea orgánica con pruebas de neuroimagen normales. Las manifestaciones clínicas de la CM pueden afectar al cerebro, pares craneales, médula espinal y raíces espinales. La cefalea es la presentación clínica más frecuentes (33-66%), puede estar asociada al resto de signos y síntomas del síndrome de hipertensión intracraneal (náuseas, vómitos y papiledema) y suele ser leve al principio. La CM también puede presentarse como un síndrome confusional o incluso disminución del nivel de conciencia en el 25-35% de los casos. Las crisis comiciales parciales son el síntoma inicial en el 2-14% de los pacientes. A nivel cerebral es poco frecuente que los pacientes presenten déficit focales como afasia o hemianopsia si no existen lesiones parenquimatosas. La mononeuritis craneal múltiple es otra manifestación característica de la CM y puede aparecer hasta en un 40% de los casos al inicio de la enfermedad. Los pares craneales más frecuentemente alterados son los oculomotores externos (30%), seguidos de la neuropatía facial (25%), estetoacústica, trigeminal, hipoglosa y óptica.

A nivel espinal, la CM puede provocar debilidad muscular y parestesias, tanto por afectación medular como radicular; dolor dorso-lumbar; rigidez de nuca, pérdida de control esfinteriano y dolor radicular. Las raíces más afectadas son las que forman la cauda equina debido a que la gravedad facilita el acúmulo metastásico en zonas caudales.

El diagnóstico diferencial inicial puede ser amplio y depende del síndrome de presentación. En los pacientes con una neoplasia conocida y signos o síntomas compatibles, debe sospecharse una CM. Sin embargo, puede ser complicado llegar a este diagnóstico en pacientes sin tumor previo conocido. En los pacientes con síntomas cerebrales, el diagnóstico diferencial se establece fundamentalmente con metástasis cerebrales y enfermedad cerebrovascular. En los casos con mononeuritis craneal múltiple es necesario descartar un tumor de base de cráneo, procesos inflamatorios meníngeos como sarcoidosis e infecciones como neuroborreliosis, tuberculosis o neurolúes. El dolor radicular y la pérdida de fuerza y sensibilidad en extremidades debe diferenciarse de las metástasis vertebrales con compresión medular o radicular, así como de otras mielopatías menos frecuentes.

Las dos pruebas complementarias importantes en la CM son la RM cráneo-espinal con contraste y la punción lumbar (PL) con estudio citológico. La RM debe realizarse sobre la región sintomática y es preferible realizarla antes de la PL puesto que la extracción de LCR puede generar captación de contraste meníngea transitoria que puede generar falsos positivos. Además de captación de contraste meníngea o nodularidad meníngea, la RM puede también detectar hidrocefalia o invasión parenquimatosa. En múltiples series, la sensibilidad de la RM con gadolinio es cercana al 50% tanto para la afectación craneal como espinal (2-4). A nivel espinal, los signos de CM son, además de la captación de contraste meníngeo, la presencia de nodularidad de las raíces o el engrosamiento irregular de las mismas, especialmente en la cola de caballo. La TC craneal con contraste suele ser normal o mostrar sólo hidrocefalia. En caso de que la realización de una RM esté contraindicada puede solicitarse una mielo-TC, si no se determina el diagnóstico sólo con la PL y la TC con contraste.

El estudio de LCR debe realizarse siempre que no esté contraindicado por la presencia de masas intracraneales, compresión medular, coagulopatía o tratamiento anticoagulante. Incluso aunque el diagnóstico sea muy probable por el cuadro clínico y la neuroimagen, la PL permite establecer el diagnóstico e incluso sirve para iniciar el tratamiento. Una citología positiva confirma el diagnóstico de CM excepto en pacientes en los que se ha resecado un tumor cerebral o espinal en las últimas 2 sema-

nas. En los casos de CM por tumores sólidos sistémicos, la citología es positiva en aproximadamente el 60% de los casos. Una segunda PL aumenta la sensibilidad en un 22% y una tercera PL en sólo un 2% (5). En los linfomas, la citología es más probablemente negativa que en los tumores sólidos pero se están desarrollando técnicas de citometría de flujo que aumentan notablemente la sensibilidad. En la citobioquímica rutinaria es frecuente detectar hiperproteorraquia moderada (82%), hipogluorraquia discreta (45%) y aumento del número de células blancas (65%). El 97% de los pacientes con CM tendrá alterado al menos uno de estos parámetros, por tanto, es muy útil saber que una citobioquímica de LCR normal prácticamente descarta el diagnóstico de CM (5).

En los pacientes con CM sin tumor primario conocido es necesario realizar una anamnesis y exploración física exhaustivas, en busca de alteraciones órgano-específicas y realizar pruebas diagnósticas dirigidas, además de una TC tóraco-abdomino-pélvica.

## **2.1.2. PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES**

La CM secundaria a tumores sólidos tiene mal pronóstico. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de sólo 3 semanas (6). La supervivencia parece ser discretamente mejor en los pacientes tratados específicamente. En este sentido, un ensayo clínico encontró una mediana de supervivencia de 3,5 meses con citarabina liposomal y 2,6 meses con metotrexato (7). En algunas patologías concretas el pronóstico puede ser parcialmente mejor; los pacientes con leucemias y linfomas pueden sobrevivir varios meses e incluso tienen algunas posibilidades de curación con tratamiento sistémico e intratecal. Los pacientes con meduloblastoma o con tumores germinales y CM pueden también ser curados mediante tratamientos multimodales con radioterapia craneoespinal y quimioterapia sistémica.

A la hora de tomar decisiones terapéuticas es importante no sólo tener en cuenta el pronóstico de la propia afectación leptomeníngea, sino también de la enfermedad a nivel sistémico. La supervivencia suele ser mayor en el carcinoma de mama, linfomas y leucemias que en el melanoma o el carcinoma de pulmón. La duración prolongada de los sín-

tomas antes del diagnóstico y un índice de Karnofsky mayor de 70 son factores de mejor pronóstico (6, 8). La afectación supratentorial y de pares craneales, la existencia de un alto recuento celular en el LCR y bloqueo liguoral, así como la presencia de enfermedad *bulky* son también factores de mal pronóstico (6, 9).

La progresión de la enfermedad produce paresia de pares craneales y extremidades así como disminución progresiva del nivel de consciencia. Estos problemas neurológicos facilitan el desarrollo de broncoaspiración, infecciones respiratorias de repetición y tromboembolismo pulmonar.

### 2.1.3. TRATAMIENTO

A la hora de planificar el tratamiento apropiado de estos pacientes es necesario considerar tanto la situación funcional del paciente (índice de Karnofsky), como el tipo de tumor primario, la extensión de la enfermedad y el pronóstico a medio plazo de su proceso oncológico sistémico. Teniendo en cuenta el mal pronóstico de la CM y el hecho de que esta complicación generalmente aparece cuando el tumor haya progresado a varias líneas de quimioterapia, en muchas ocasiones el tratamiento óptimo es de soporte y paliativo sobre los síntomas principales: AINEs, mórnicos, metamizol y paracetamol para la cefalea y el dolor espinal; amitriptilina, gabapentina, pregabalina, carbamacepina u oxarbecpina para el dolor neuropático; antiepilépticos para el tratamiento de las crisis comiciales que pudiesen aparecer; aunque no se recomienda su uso profiláctico si no hay lesiones corticales múltiples; metoclopramida u ondansetrón si existen náuseas o vómitos. El beneficio de los corticoides es menor en el caso de la CM que en las metástasis cerebrales, aunque su utilización sí está indicada en el caso de que existan masas menígeas que causen compresión medular o cuando la cefalea y las náuseas no mejoren con los fármacos habituales.

Una complicación frecuente de CM es la hidrocefalia que, en caso de que el paciente tenga una expectativa de vida y situación funcional aceptables, puede ser tratada mediante una derivación ventrículo-peritoneal, aunque existe riesgo de producir una diseminación peritoneal y la deri-



vación puede no funcionar correctamente debido al bloqueo del sistema por los agregados de células tumorales. En el momento de la colocación del *shunt* puede considerarse la posibilidad de instaurar un reservorio subcutáneo para facilitar la administración de quimioterapia intratecal.

### **2.1.3.1. Radioterapia**

La radioterapia puede ser administrada en las regiones del neuroeje que estén más afectadas clínicamente, especialmente si existen masas compresivas. La dosis utilizada es 24-36 Gy administrada en dosis diarias de 2-3 Gy. En el tratamiento del meduloblastoma y de los tumores germinales, la radioterapia cráneo-espinal puede tener un papel tanto terapéutico como profiláctico. Las complicaciones agudas de la radioterapia son poco importantes (alopecia, astenia, náuseas, vómitos, empeoramiento neurológico transitorio y citopenias si la irradiación fue cráneo-espinal) y las tardías no son frecuentes (leucoencefalopatía, mielopatía) aunque la combinación de quimioterapia y radioterapia craneal puede facilitar el desarrollo de leucoencefalopatía.

### **2.1.3.2. Quimioterapia**

El tratamiento quimioterápico se administra por vía intratecal, mediante PL o infusión intraventricular; con el fin de evitar la barrera hematoencefálica y también para conseguir concentraciones elevadas de citotóxicos en el LCR. Sin embargo, la administración intratecal de antineoplásicos no consigue que éstos penetren más allá de unos pocos milímetros en el interior del SNC (10). Por otro lado, los fármacos administrados por PL alcanzan muy discretamente el LCR supratentorial, aunque la administración por vía intraventricular sí consigue una distribución más homogénea en todo el LCR. En este sentido, a la hora de realizar un tratamiento activo intratecal, es necesario considerar la colocación de un reservorio subcutáneo tipo Omayá para administración intraventricular de la quimioterapia que también permite evitar PLs repetidas. Diversos estudios retrospectivos, que utilizan series históricas como control, sugieren que la administración de quimioterapia intratecal mejora el pronóstico de la CM (11-13).

Los agentes frecuentemente utilizados en el tratamiento intratecal son metotrexato y citarabina, esta última puede administrarse de forma convencional o en forma liposomal (DepoCyte®). En la tabla I se resumen los esquemas de quimioterapia intratecal más importantes. El metotrexato se utiliza a dosis de 10-15 mg, dos veces por semana, y sus efectos adversos son aracnoiditis química, alteraciones sensitivas transitorias, crisis comiciales y encefalopatía, que pueden prevenirse con dexametasona intratecal o sistémica. La citarabina convencional presenta un riesgo de aracnoiditis significativamente menor. Aunque se han utilizado frecuentemente citarabina y metotrexato en combinación, diversos estudios no encontraron que la asociación de fármacos sea más eficaz (14, 15). Sin embargo, en 2003, Kim y cols. mostraron que la combinación de metotrexato, hidrocortisona y citarabina, dos veces por semana, es superior a la administración de metotrexato como agente único en el tratamiento de la CM de tumores sólidos. En efecto, se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en respuestas citológicas como en la mediana de supervivencia (18,6 semanas frente a 10,4 semanas) (16).

La utilización de citarabina liposomal (DepoCyte®) consigue mantener niveles elevados de citarabina en LCR durante más de 14 días. Al ser más fácil de administrar, tener mejor distribución dentro del SNC y ser capaz de mantenerse más tiempo en LCR, DepoCyte® está aprobado en

**Tabla I**

**Esquemas de tratamiento intratecal de la carcinomatosis meníngea**

	Régimen de inducción	Régimen de consolidación	Régimen de mantenimiento
Metotrexato	10-15 mg, 2 veces por semana, durante 4 semanas	10-15 mg por semana, durante 4 semanas	10-15 mg al mes
Citarabina	25-100 mg, 2 veces por semana, durante 4 semanas	25-100 mg por semana, durante 4 semanas	25-100 mg al mes
DepoCyte®	50 mg cada dos semanas, durante 4 semanas	50 mg cada 4 semanas, indefinidamente	

EEUU para el tratamiento de la linfomatosis meníngea. En efecto, se han publicado ensayos clínicos controlados, tanto en carcinomatosis como en linfomatosis, que evalúan la efectividad de DepoCyte®, administrado quincenalmente, frente a metotrexato o citarabina convencional, administrados en dos veces por semana. En el caso de la linfomatosis, la tasa de respuesta citológica fue del 71% en los 14 pacientes tratados con citarabina liposomal, comparado con un 15% en los tratados con citarabina convencional (17). En pacientes con CM por tumores sólidos, los pacientes tratados con citarabina liposomal presentaron una mayor supervivencia (99,5 vs. 63 días) y mejor situación funcional que aquellos tratados con metotrexato. En los 31 pacientes tratados con citarabina liposomal el tiempo a la progresión neurológica fue de 58 días y en los 30 pacientes tratados con metotrexato fue de 30 días. La supervivencia global también fue mejor en los casos tratados con citarabina liposomal (mediana de supervivencia de 105 días vs. 78) pero ambos grupos tuvieron una baja tasa de respuestas citológicas (26 vs. 29%) (18).

La quimioterapia sistémica puede tener también un papel en el tratamiento de la CM, de hecho, es eficaz en el tratamiento de leucemias, linfomas y meduloblastomas con afectación leptomeníngea. En carcinoma de mama, un tumor generalmente quimiosensible, los pacientes tratados con quimioterapia intratecal y sistémica tuvieron supervivencias más prolongadas (19).

Las complicaciones de la administración intratecal de quimioterapia pueden ser importantes, especialmente si se utilizan reservorios (20). La complicación más frecuente de la administración intratecal de quimioterapia es la irritación meníngea aguda, que se manifiesta como cefalea, rigidez de nuca, fiebre y vómitos, que se pueden prevenir con la administración de corticoides intratecales. Más infrecuente es el desarrollo de un cuadro de encefalopatía con fiebre y alteraciones del nivel de consciencia. Tanto la meningitis química como la encefalopatía son más frecuentes con metotrexato que con citarabina y el riesgo de encefalopatía aumenta considerablemente cuando se utiliza también radioterapia; en este caso se trata de una leucoencefalopatía de instauración subaguda o tardía con deterioro cognitivo y apraxia de la marcha (21).

## 2.1.4. CONCLUSIÓN

La CM es una enfermedad compleja y grave que debe sospecharse en pacientes oncológicos que presentan síntomas de hipertensión intracraneal o clínica neurológica multifocal no explicada por metástasis parenquimatosas. El estudio citológico del LCR es la técnica diagnóstica más importante pero su sensibilidad no llega al 60%. La RM cráneo-espinal con contraste también es útil pero su sensibilidad es cercana al 50%. El pronóstico de la CM es malo generalmente y el tratamiento paliativo es fundamental, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento activo con quimioterapia intratecal, bien con citarabina liposomal, bien con metotrexato y citarabina convencional. El tratamiento con quimioterapia sistémica e intratecal debe individualizarse en esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Posner JB. Leptomeningeal metastases. In: Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia; FA Davis 1995:143-71.
2. Younsen DM, Patrone PM, Grossman IR. Leptomeningeal metastases: MR evaluation. J M Comp Assist Tomogr 1990;14:255-61.
3. Sze G. Diseases of the intracranial meninges: MR imaging features. AJR Am J Roentgenol 1993;160:727-33.
4. Fukui MG, Meltzer CC, Kanal E, Smimiotopoulos JG. MR imaging of the meninges. Part II: neoplastic disease. Radiology 1996;201:605-12.
5. Wasserstrom W, Glass J, Posner J. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer 1982;49:759-72.
6. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. Arch Neurol 1996;53(7):626-32.
7. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain M et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clin Cancer Res 1999b;5:3394-420.
8. Grant R, Naylor B, Greenberg HS, Junck L. Clinical outcome in aggressively treated meningeal carcinomatosis. Arch Neurol 1994;51:457-61.
9. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1993;11:561-9.

10. Huang T-Y, Arita N, Hayakawa T, Ushio Y. ACNU, MTX and 5-FU penetration of rat brain tissue and tumors. *J Neurooncol* 1999;45:9-17.
11. Chamberlain MC, Kormanik PR. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 1997;35:55-64.
12. Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, et al. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases—a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1988;6:107-112.
13. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol* 1998;55:506-512.
14. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986;4:68-73.
15. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL et al. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987; 5:1655-1662.
16. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. 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;Dec 33(12):608-12.
17. Glantz MJ, La Follette S, Jaeckle KA et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-6.
18. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain M et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res* 1999b;5:3394-420.
19. Grant R, Naylor B, Greenberg HS, Junck L. Clinical outcome in aggressively treated meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 1994;51:457-61.
20. Chamberlain MD, Kormanik KA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997;87:694-9).
21. Obbens EA, Leavens ME, Beal JW, Lee YY. Ommaya reservoirs in 387 cancer patients: a 15-year experience. *Neurology* 1985;35:1274-8.

## 2.2. COMPRESIÓN MEDULAR. MANEJO Y TRATAMIENTO

Clara Olier Gárate, Manuel Barón Rubio y Carmen Martín Llorente

La compresión medular supone una de las principales urgencias oncológicas que puede presentarse hasta en un 10% de los pacientes con cáncer. Los tumores que más frecuentemente presentan esta complicación son el de pulmón, próstata y mama. Sin embargo, muchas otras neoplasias lo pueden provocar. Sin tratamiento, puede llegar a producir pérdida definitiva de funciones neurológicas, limitando así en gran medida la calidad de vida del paciente. Por esta razón supone una urgencia médica. De hecho, tanto el diagnóstico como el tratamiento precoz son importantes para minimizar las posibles secuelas derivadas del daño medular:

En la gran mayoría de los casos (hasta en un 95%), está producido por lesiones extramedulares. En orden de frecuencia, la columna dorsal es la más afectada (en un 60%) seguido de la columna lumbar (30%) donde, salvo en lesiones altas hay radiculopatía sin mielopatía, y por último, la columna cervical (10%)

### 2.2.1. FISIOPATOLOGÍA

El daño medular se produce por daño axonal directo y como consecuencia de la afectación del plexo venoso epidural (1). Este último mecanismo es el más importante y se traduce en la producción de edema vasogénico e isquemia. En la zona dañada, se aumenta la producción de prostaglandina E2 y, en respuesta a la hipoxia, se libera VEGF, lo que favorece el aumento en la permeabilidad vascular y, por tanto, el desarrollo de edema. En las fases terminales se reduce el flujo vascular, derivando en isquemia.

El daño neurológico en la región isquémica se deriva de la desmielinización. Una vez establecido el infarto medular, el daño neurológico es irreversible (2).

### 2.2.2. CLÍNICA

En el 95% de los casos el síntoma inicial es el dolor; y puede preceder durante semanas o meses a la aparición de la compresión medular (media de 7 semanas) (3). Es de características mecánicas y empeora con los movimientos. Cuando avanza, se acentúa con el decúbito y las maniobras de Valsalva.

Siguiendo al dolor, aparecen las alteraciones motoras (debilidad), sensitivas (parestias, disestesias y anestesia), la incontinencia de esfínteres y, en último lugar, la disfunción autonómica.

La severidad depende también de la altura de la lesión: en lesiones cervicales hay tetraparesia, en dorsales paraparesia y en lumbares puede haber lesión del cono medular (lesiones altas) pero es más frecuente una compresión radicular sin mielopatía.

Existen tablas que ayudan a establecer la funcionalidad del paciente en el momento del diagnóstico. La más utilizada es la de Frankel (4, 5) (tabla 1).

**Tabla 1**

Grado	Estado del paciente	Función sensitiva	Función motora
A	Paraplejia	No percibe	Parálisis
B	Sólo presenta algo de función sensitiva		Parálisis
C	Ingresado		Existe algo de función motora pero no es útil
D	Ambulatorio		Existe algo de función motora útil para el paciente
E	No sintomatología neurológica. Exploración normal	Normal	Normal

### 2.2.3. MANEJO

#### *a. Diagnóstico*

- Historia clínica y exploración física.

Nos pueden hacer sospechar su presencia y orientar el nivel de compresión.

- Métodos diagnósticos.

La RM es la prueba de elección. Presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% (6). Se debería hacer estudio del raquis completo ya que en muchos casos se asocian alteraciones a diferentes niveles (7).

En caso de que no se pueda realizar por contraindicación absoluta o claustrofobia, se puede solicitar TC de los niveles afectos.

#### *b. Tratamiento*

La eficacia del tratamiento depende del grado de disfunción neurológica del paciente en el momento del diagnóstico y de la velocidad de instauración de los síntomas (8).

##### **b.1. Corticoides**

Reducen el edema y, por tanto, disminuyen el dolor y mejoran la disfunción neurológica. La dexametasona es el corticoide de elección. Los beneficios derivados de este tratamiento fueron descritos por primera vez en los años 60. Posteriormente se han publicado diferentes estudios (9, 10) en los que se han utilizados corticoides a dosis altas y bajas, sin llegar a consenso definitivo de las dosis a utilizar. Las dosis más altas están relacionadas con aumento de efectos secundarios (11).

Si existe sospecha clínica de afectación medular, se debería iniciar tratamiento incluso antes de que se realicen pruebas diagnósticas. El esquema más empleado consiste en administrar un bolus de 10 mg iv, seguido de 16-18 mg al día en 2-3 dosis. Si existiese algún tipo de compromiso



neurrológico, se podrían utilizar dosis más altas de dexametasona (100 mg iv en *bolus*, seguido de 24 mg cada 6-8 horas).

En pacientes asintomáticos, (con dolor pero sin mielopatía, en los que exista invasión de menos del 50% del canal raquídeo) tratados de forma ambulatoria con radioterapia, se puede obviar el uso de corticoides (12).

En caso de que se vaya a prolongar el tratamiento con corticoides, es aconsejable realizar profilaxis de *P. carinii* por la elevada incidencia de infecciones asociadas (13).

## b.2. Radioterapia

Es uno de los pilares fundamentales del tratamiento. Ayuda al control del dolor y mejora la capacidad funcional. El estado neurrológico pretratamiento es el principal factor predictivo de mejoría de la función neurrológica postratamiento (14, 15). Los pacientes que inician el tratamiento de forma ambulatoria mantienen la capacidad de deambular con una probabilidad del 60-100% (5). En el caso de compresión medular secundaria por cáncer de pulmón o próstata es más probable que exista paresia residual (hasta en un 40%), comparado con aquellos pacientes con cáncer de mama (10%) (16).

La evidencia fundamental de la eficacia del tratamiento con radioterapia se basa principalmente en estudios retrospectivos en los que se utilizan diferentes esquemas de tratamiento. El esquema más utilizado es el de 30 Gy en 10 sesiones, aunque existen otros más cortos, hasta de 8 Gy en sesión única. Ninguno de ellos ha demostrado mayor eficacia en cuanto al control local (17). En uno de los estudios retrospectivos más importantes (18) se evaluaron 1.304 pacientes con compresión medular. Los pacientes se estratifican en 5 esquemas de tratamiento de radioterapia: dosis única de 8 Gy, 5 dosis de 4 Gy en 1 semana; 10 dosis de 3 Gy en 2 semanas; 15 dosis de 2,5 Gy en 3 semanas; 20 dosis de 2 Gy en 4 semanas. Tanto la mejoría funcional (26-31%) como el estado ambulatorio postratamiento (63-74%) fueron similares en todos los grupos. Eso sí, existieron diferencias en cuanto a recurrencia local a largo plazo (2 años) entre los diferentes grupos, siendo más alta en aquellos en los que se administraron dosis menores.

Para pacientes con esperanza de vida corta, un curso corto de irradiación sería válido ya que produce un correcto control de síntomas, evitando hospitalizaciones prolongadas y traslados frecuentes al hospital. Los factores asociados a una menor supervivencia serían el tipo histológico del tumor primario (siendo histologías más favorables: mama, próstata, mieloma o linfoma), presencia de metástasis en más huesos o metástasis viscerales, permanecer ingresado en el momento del diagnóstico, intervalo de menos de 15 meses desde el diagnóstico del tumor primario hasta el desarrollo de compresión medular y la instauración rápida de síntomas motores (1 a 14 días) (18).

### b.3. Cirugía

Antes de la aparición de la radioterapia, la cirugía era el único tratamiento disponible. Se realizaba abordaje posterior y laminectomía simple, lo que acarrea problemas de estabilidad. Posteriormente aparecieron estudios, la mayor parte de ellos retrospectivos (9, 19-23), que comparaban la cirugía con la radioterapia, en los que no se observaban diferencias entre ambos tratamientos, por lo que la radioterapia pasó a ser el tratamiento estándar.

Existen casos seleccionados que se beneficiarían de tratamiento quirúrgico y que, por tanto, se recomienda tratamiento quirúrgico inicial: (24-26).

- Tumor primario desconocido.
- Recaída tras radioterapia.
- Progresión durante la radioterapia.
- Inestabilidad mecánica.
- Metástasis única.
- Tumor radiorresistente.

El abordaje más utilizado en la actualidad es el anterior, ya que el 85% de las metástasis que producen inestabilidad o daño medular asientan en el cuerpo vertebral (5).

#### ***b.4. Cirugía más radioterapia***

Existe la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia a pacientes seleccionados. Hay varios estudios publicados que evalúan esta posibilidad (27, 28). Uno de ellos es un ensayo aleatorizado publicado en 2005 en el que se comparó cirugía seguida de radioterapia frente a radioterapia sola (28). Se observó que la combinación de tratamientos fue superior a la radioterapia sola con un porcentaje de pacientes que eran capaces de caminar, superior en el grupo de cirugía y radioterapia (84% vs. 57%,  $p = 0,001$ ). La supervivencia global también era superior en el grupo de cirugía (126 días frente a 100 días;  $p = 0,003$ ).

Se debería valorar esta opción de tratamiento en pacientes con buen *performance status*, con enfermedad sistémica controlada y esperanza de vida estimada prolongada, lesión vertebral única y sin déficit neurológico grave establecido.

### **2.2.4. CONCLUSIONES**

- La compresión medular es una urgencia médica. El diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento son esenciales para evitar daño neurológico permanente.
- Se debe instaurar tratamiento con corticosteroides en cuanto exista la sospecha clínica. El corticoide de elección es la dexametasona a dosis de 16-18 mg/día repartidos cada 6-8 horas, precedido de *bolus* de 10 mg. En caso de daño neurológico, se deben utilizar dosis más altas.
- La RM de columna es la prueba diagnóstica de elección.
- La radioterapia es el tratamiento más utilizado. El esquema habitual es de 30 Gy repartidos en 10 sesiones. Se pueden utilizar esquemas de tratamiento más cortos en aquellos pacientes con menor esperanza.
- Se reserva la cirugía para pacientes con histología no establecida, inestabilidad mecánica o fallo de radioterapia.
- Para pacientes seleccionados se reserva el tratamiento de cirugía + radioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kato A, Ushio Y, Hayakawa T, Yamada et al. Circulatory disturbance of the spinal cord with epidural neoplasm in rats. *J Neurosurg* 1985;63:260-65.
2. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 1993;22:987-992.
3. Romero P, Manterola A, Martínez E et al. Compresión medular. *An Sist Sanit Navar* 2004;27. Supl 3.
4. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. Paraplegia 1969;7:179-192.
5. Janet L, Abraham, MD. Assessment and Treatment of Patients With Malignant Spinal Cord Compression. *J Support Oncol* 2004;2:377-401.
6. Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging* 1988;6: 547-56.
7. Bayley A, Milosevic M, Blend R et al. A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 2001;92:303-310.
8. Rades D, Rudat V, Veninga T et al. A score predicting posttreatment ambulatory status in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:905.
9. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann of Neurol* 1980;8:361-66.
10. Sorensen PS, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomized trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-27.
11. George R, Jeba J, Ramkumar G. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006716.
12. Maranzano E, Latini P, Beneventi S. Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *Am J Clin Oncol.* 1996 Apr;19(2):179-83.
13. Slivka A, Wen PY, Shea WM, Loeffler JS. Pneumocystis carinii pneumonia during steroid taper in patients with primary brain tumors. *Am J Med* 1993;94:216-219.
14. Rades D, Felhauer F, Schulte R. Prognostic Factors for Local Control and Survival After Radiotherapy of Metastatic Spinal Cord Compression. *J Clin Oncol* 2006;24:3388-3393.
15. Maranzano E, Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:959.
16. Helweg-Larsen S, Sorensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-1169.
17. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-24.

18. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:3366-75.
19. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978;3:40-51.
20. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases, randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53:741-48.
21. Findlay GFG. Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:761-68.
22. Posner JB. Spinal metastases. In: Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis Company, 1995:111-42.
23. Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005 Jan;7(1):64-76.
24. Quinn JA, DeAngelis LM. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:311-321.
25. Sundaresan N, Sachdev VP, Holland JF et al. Surgical treatment of spinal cord compression from epidural metastasis. *J Clin Oncol* 1995;13:2330-2335.
26. Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005;23:2028-37.
27. Tancioni F, Navarria P, Lorenzetti MA et al. Multimodal approach to the management of metastatic epidural spinal cord compression (MESCC) due to solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Mar;13.
28. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-48.

## 2.3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

Carmen Martín Llorente, Clara Olier Gárate y Manuel Barón Rubio

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son un grupo heterogéneo de trastornos causados por una neoplasia por mecanismos diferentes a las metástasis, déficit nutricionales o metabólicos, infecciones, coagulopatía o efectos secundarios del tratamiento del cáncer. Pueden afectar a una o varias áreas del sistema nervioso.

Son enfermedades poco frecuentes, con incidencia variable. Los más frecuentes son el síndrome miasteniforme de Eaton Lambert (3% de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma microcítico de pulmón), y la miastenia gravis (15% de pacientes con timoma). Para otros tumores sólidos la incidencia es menor al 1%. Las neuropatías periféricas paraneoplásicas se presentan hasta un 5-15% de los pacientes con discrasias de células sanguíneas, asociadas a gammapatías monoclonales malignas. Hasta un 50% de los pacientes con mieloma osteoesclerótico desarrollan una polineuropatía motora paraneoplásica.

### 2.3.1. CLASIFICACIÓN Y PATOGÉNESIS

Su patogénesis no es totalmente conocida (1). Los factores inmunológicos están implicados, dado que los anticuerpos y las células T responden contra antígenos del sistema nervioso en muchos de estos trastornos. La respuesta inmunológica está dirigida contra antígenos que son expresados de forma ectópica por el tumor; o bien expresados exclusivamente por el sistema nervioso, o más raramente por ambos. Esta expresión aberrante de antígenos neuronales por tumores podría asociarse con una respuesta inmune capaz de romper la BHE. Los anticuerpos pueden identificarse en suero y LCR de muchos pacientes con síndromes **paraneoplásicos**, y son sugestivos de uno o de un grupo de síndromes y determinados tumores (tabla 1).

**Tabla I**  
**Anticuerpos (bien caracterizados), síndromes y tumores asociados**

Anti-Hu (ANNA-1)	Encefalomiелitis, encefalitis, degeneración cerebelosa, miелitis, neuronopatía sensitiva y disfunción autonómica	Carcinoma microcítico de pulmón, otros
Anti-Yo	Degeneración cerebelosa	Ginecológicos, mama
Anti-Ri (ANNA-2)	Degeneración cerebelosa, encefalitis de tronco, opsoclonus-mioclonus	Mama, ginecológico, carcinoma microcítico de pulmón, linfoma de Hodgkin
Anti-Tr	Degeneración cerebelosa	Carcinoma microcítico de pulmón, timoma, otros
Anti-CV2/CRMP5	Encefalomiелitis, degeneración cerebelosa, neuropatía periférica	Germinoma testicular, pulmón, otros sólidos
Anti-Ma (Ma1, Ma2)	Encefalitis, poco frecuente degeneración cerebelosa	Mama, germinoma testicular, pulmón.
Anti-anfifisina	Síndrome de la persona rígida, encefalomiелitis	Carcinoma microcítico de pulmón
Anti-recoverina	Retinopatía asociada a cáncer	

Desde el punto de vista inmunológico, se clasifican en cuatro grupos:

- Grupo I:** patogenia relacionada directamente con los anticuerpos frente a antígenos onconeuronales de superficie. Pertenecen a este grupo: miastenia gravis (MG), síndrome de Eaton-Lambert y neuromiotonía.
- Grupo II:** patogenia no relacionada directamente con la reacción de anticuerpo contra antígenos, sino con mecanismo citotóxico mediado por linfocitos T. Pertenecen al grupo: encefalomiелitis, degeneración cerebelosa subaguda, opsoclonus-mioclonus y otros.
- Grupo III:** los anticuerpos patógenos están producidos por el tumor. Pertenecen a este grupo: neuropatías disímunes que ocurren en procesos linfoplasmocitarios.
- Grupo IV:** síndromes donde no se han encontrado anticuerpos específicos, como algunas neuropatías periféricas, vasculitis, miopatía necrotizante aguda y la dermatomiositis (2).

### 2.3.2. DIAGNÓSTICO

La mayoría de los síndromes se desarrollan en estadios precoces del cáncer; y la presencia del tumor o la recurrencia del mismo es difícil de demostrar. Se han establecido unos criterios diagnósticos, que definen a los pacientes con sospecha de síndrome paraneoplásico en las categorías de definido y posible (2):

#### A. *Síndrome paraneoplásico definido*

1. Síndrome neurológico clásico y tumor que se desarrolla dentro de los 5 años del diagnóstico del trastorno neurológico. El síndrome clásico es un síndrome neurológico que frecuentemente se asocia con cáncer. Se incluyen la encefalomielitis, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa subaguda, opsoclonus-mioclonus, neuropatía sensitiva subaguda, pseudoobstrucción intestinal crónica, síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert y la dermatomiositis.
2. Síndrome no clásico que se resuelve o mejora tras el tratamiento del cáncer sin inmunoterapia añadida.
3. Síndrome no clásico con anticuerpos paraneoplásicos y cáncer que se desarrolla dentro de los 5 años tras el diagnóstico del cuadro neurológico.
4. Síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos paraneoplásicos bien caracterizados (anti-Hu, CV2, Ri, Ma2, anfiisina) y sin cáncer.

#### B. *Síndrome paraneoplásico posible*

1. Un síndrome clásico, sin anticuerpos paraneoplásicos, sin cáncer, pero con riesgo elevado de padecer un tumor.
2. Un síndrome neurológico (clásico o no) con anticuerpos parcialmente caracterizados y sin cáncer.
3. Un síndrome no clásico, sin anticuerpos, y cáncer en los dos años siguientes al diagnóstico.



El diagnóstico puede ser difícil en pacientes con tumores conocidos, y sintomatología neurológica, pero en los que no se detecten anticuerpos. En el estudio de LCR se puede encontrar hiperproteínoorraquia, aumento leve de linfocitos, elevación de índice de IgG, bandas oligoclonales y los mismos anticuerpos que en suero, todo ello sin citología maligna en el LCR. La RM puede ayudar al diagnóstico en caso de encefalitis límbica, aunque para la mayoría de síndromes es normal. También ayuda a descartar la carcinomatosis meníngea. El PET puede mostrar hipermetabolismo temporal medial en la encefalitis límbica, o cerebelosa en la degeneración cerebelosa. Los estudios neurofisiológicos pueden confirmar el diagnóstico de algunos trastornos, como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert Eaton aunque también son positivos cuando el síndrome no se asocia a neoplasias.

### 2.3.3. ANTICUERPOS ONCONEURONALES

Ante la sospecha de un síndrome paraneoplásico, se deben solicitar anticuerpos onconeuronales en suero (3). En ciertos casos, se pueden detectar algunos anticuerpos onconeuronales sólo en LCR y no en suero. Los anticuerpos bien caracterizados son aquellos dirigidos contra antígenos cuya molécula se conoce, o aquellos identificados por varios investigadores; los anticuerpos parcialmente caracterizados son aquellos cuyo antígeno diana todavía se desconoce (tabla I A).

**Tabla I (A)**

**Anticuerpos parcialmente caracterizados, síndromes y tumores asociados**

Anti-Zic 4	Degeneración cerebelosa	carcinoma microcítico de pulmón
mGluR1	Degeneración cerebelosa	Linfoma de Hodgkin
ANNA-3	Neuronopatía sensitiva, encefalomielitis periférica	carcinoma microcítico de pulmón
PCA2	Encefalomielitis, degeneración cerebelosa	carcinoma microcítico de pulmón
Anti-células bipolares de retina	Retinopatía asociada a melanoma	Melanoma

**Tabla I (B)**  
**Anticuerpos con o sin asociación a tumores**

Anti-VGCC	SD miasteniforme de Eaton-Lambert	carcinoma microcítico de pulmón
Anti-AchR	MG	Timoma
Anti-VGKC	Neuromiotonía, encefalitis límbica, crisis	Timoma, otros
n-AchR	Pandisautonomía	carcinoma microcítico de pulmón, otros

Algunos anticuerpos que se asocian a trastornos específicos no diferencian entre los casos paraneoplásicos y los que no lo son. Diferentes anticuerpos pueden asociarse con el mismo síndrome, y el mismo anticuerpo con diferentes síndromes. Varios anticuerpos pueden concurrir en el mismo paciente, sobre todo si el tumor subyacente es el carcinoma microcítico de pulmón (tabla I B).

### **2.3.4. SÍNDROMES NEUROLÓGICOS. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO TERAPÉUTICO**

#### **2.3.4.1. Encefalomiелitis**

Caracterizada por afectación variable de distintas zonas del sistema nervioso, incluyendo áreas límbico-temporales, troncoencéfalo, cerebelo, médula espinal, ganglios de las raíces dorsales y Sistema Nervioso Autónomo. Puede restringirse a unas pocas zonas, o bien una afectación amplia. El diagnóstico es importante dado que el tratamiento precoz del tumor puede mejorar la sintomatología y reducir su mortalidad pues este síndrome puede causar el fallecimiento por la afectación troncocefálica y autonómica.

La mayoría de pacientes presentan anticuerpos anti-Hu (anticuerpos nucleares antineuronales o ANNA-1). Los anticuerpos se dirigen contra proteínas neuronales nucleares ligadas al ARN, asociadas tanto con la neuropatía sensitiva paraneoplásica como con la encefalomiелitis.

Cualquier cáncer puede asociarse a este cuadro (o variantes: mielitis, encefalitis límbica, encefalitis de tronco). El más frecuente es el carcinoma microcítico de pulmón, que es el responsable del 75% de los casos.

#### **2.3.4.1.1. Mielitis**

Forma parte de la encefalomiелitis, habitualmente desarrollan también una neuropatía sensitiva, con anticuerpos anti-Hu en suero y LCR.

#### **2.3.4.1.2. Encefalitis límbica**

Caracterizada por cambios de humor y conductuales agudos o subagudos, trastorno de memoria, crisis parciales complejas, disfunción cognitiva y disfunción hipotalámica (hipertermia, somnolencia, trastornos endocrinos). Frecuente asociación con cáncer de pulmón (sobre todo carcinoma microcítico de pulmón), seminoma y otros tumores testiculares, timoma, mama y linfoma de Hodgkin. Preceden al diagnóstico del tumor en semanas o meses. El EEG puede mostrar enlentecimiento focal o generalizado y/o actividad epileptiforme, a veces focal en regiones temporales. La RM puede mostrar hiperintensidad y/o captación de contraste en regiones temporales mediales, y el PET, hipermetabolismo temporal medial. El tipo en anticuerpos puede variar en función del tumor, la mayoría tienen anticuerpos anti-Hu o anti-CV2/CRMP5, y son más susceptibles para desarrollar otras manifestaciones de la encefalomiелitis paraneoplásica.

#### **2.3.4.1.3. Encefalitis asociada a Ma2**

Los tumores testiculares se asocian estrechamente a anticuerpos anti-Ma2 (4). El antígeno Ma2 se expresa tanto en el SN como en el propio tumor testicular. Difiere de la encefalomiелitis paraneoplásica clásica en que se presenta como síntomas aislados límbico-diencefálicos con o sin sintomatología troncoencefálica. Además pueden presentar excesiva somnolencia, y movimientos oculares anormales (parálisis de mirada vertical e incluso una oftalmoplejia externa completa). Menos frecuente es encontrar parkinsonismo atípico o un síndrome hipocinético. Es común la existencia de anomalías en la RM y cambios inflamatorios con presencia de anticuerpos anti-Ma1 en el LCR. Se requiere orquiectomía para su

diagnóstico en ocasiones, ya que puede encontrarse tumor germinal viable o únicamente microcalcificaciones o criptorquidia. Responde mejor al tratamiento oncológico y a la inmunoterapia que otros tipos, y los factores que se asocian a esta mejor respuesta incluyen el sexo masculino, edad igual o inferior a 45 años, tumor con respuesta completa, ausencia de anticuerpos anti-Ma1 y afectación limitada al SNC.

#### **2.3.4.1.4. Encefalitis límbica asociada al receptor NMDA**

Presentan pródromos con cefalea, fiebre y en pocos días desarrollan síntomas psiquiátricos (ansiedad, agitación, conducta anormal, alucinaciones, ilusiones, trastornos del pensamiento), insomnio, pérdidas de memoria, crisis, disminución del nivel de conciencia, estupor, coma, posturas catatónicas, discinesias, movimientos coreoatetoides, distonía, rigidez, opistótonos, inestabilidad autonómica y trastornos del lenguaje (fluencia reducida, mutismo, ecolalia) (5).

El cuadro cursa de forma rápida y puede llegar a ser grave. Existe riesgo de secuelas en la función frontal que pueden mejorar en meses. En el diagnóstico diferencial de este cuadro se incluyen trastornos psiquiátricos, catatonía maligna, síndrome neuroléptico maligno, encefalitis vírica, y la encefalitis letárgica. Puede afectar a niños. En LCR existe pleocitosis linfocitaria, en el electroencefalograma (EEG) se observa actividad desorganizada y enlentecimiento generalizado del trazado; la RM suele ser normal o presentar captaciones anormales de contraste a nivel cortical o subcortical.

El diagnóstico se establece por detección de anticuerpos contra heterómeros NRI/NR2 del receptor NMDA en suero o LCR. En mujeres se puede detectar teratoma ovárico, en función de la edad. En varones es menos frecuente encontrar tumor, y se asocia a teratomas mediastínicos, carcinoma microcítico de pulmón, linfoma de Hodgkin y neuroblastoma. Como tratamientos están indicados, la resección del tumor, los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas (IGs IV) y la plasmaféresis. Si no hay mejoría con esta primera línea, se debe usar el rituximab y/o ciclofosfamida. Se describen recaídas hasta en el 15-20%, relacionadas con teratomas ocultos.

#### **2.3.4.1.5. Encefalitis y anticuerpos anticanales de potasio voltaje-dependientes**

La encefalitis límbica puede asociarse a la presencia de anticuerpos frente a los canales de calcio voltaje-dependientes (VGKC) (6). Puede asociar disfunción autonómica y nerviosa periférica (neuromiotonía), trastornos del sueño REM e hiponatremia. El LCR es acelular. Es típicamente no paraneoplásico, pero puede asociarse a timoma y cáncer de pulmón (microcítico fundamentalmente). Los corticoides, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis mejoran hasta el 80% de los pacientes.

#### **2.3.4.1.6. Encefalitis de tronco**

Ocurre en el transcurso de otros síndromes paraneoplásicos, como la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa o la encefalomiелitis multifocal. Está asociada a diferentes tumores. Los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón tienen anticuerpos anti-Hu, aunque también puede asociarse al carcinoma de mama, al hipernefroma, al adenocarcinoma de próstata, e incluso puede aparecer sin tumor identificable. La mayoría de pacientes con tumores testiculares y encefalitis troncoencefálica tienen anti-Ma2.

#### **2.3.4.2. Degeneración cerebelosa subaguda**

Se caracteriza por un desarrollo subagudo de disfunción cerebelosa severa, incluyendo ataxia truncal y apendicular; disartria, nistagmo, diplopia, oscilopsia y vértigo. En fases agudas, la RM puede ser normal, aunque en ocasiones puede existir captación de contraste en folias cerebelosas e hipermetabolismo en PET, desarrollándose después atrofia cerebelosa difusa (7). En LCR se observan cambios inflamatorios.

Este cuadro se asocia al carcinoma de mama, al de ovario, al carcinoma microcítico de pulmón y a la enfermedad de Hodgkin. El anticuerpo más frecuentemente detectado es el anti-Yo seguido del anti-Ri, que se asocian con cáncer de mama y tumores ginecológicos. Se han identificado también en pacientes con degeneración cerebelosa subaguda y cáncer de glándulas salivares, pulmón y esófago o vejiga. Los pacientes con degeneración cerebelosa asociada a linfoma de Hodgkin pueden tener

anticuerpos anti-Tr (8). En algunos pacientes con anti-Ri, se puede asociar la degeneración cerebelosa a alteraciones de tronco o a opsoclonus-mioclonus, asociándose a cáncer de mama o carcinoma microcítico de pulmón.

Cuando no hay diagnóstico previo del tumor ginecológico, es necesario investigarlo a fondo, y si es negativo el estudio convencional, realizar PET e incluso laparotomía exploradora. La respuesta al tratamiento puede estar influida por el tipo de anticuerpos. La degeneración cerebelosa asociada a anticuerpos anti-Hu o anti-Yo no suele mejorar con inmunosupresión o con el tratamiento del tumor. Los pacientes con anti-Hu suelen tener peor pronóstico dado que evidencian una encefalomielitis con sintomatología progresiva. Algunos pacientes con anticuerpos anti-Tr o anti-CV2 pueden mejorar. El tratamiento incluye el del tumor, inmunoglobulinas intravenosas, plamaféresis o inmunosupresión con corticoides o ciclofosfamida; en la mayoría de los casos no se obtiene beneficio. Se han descrito dos informes con respuesta a rituximab en pacientes con degeneración cerebelosa asociada a anticuerpos anti-Yo (9, 10).

### **2.3.4.3. Opsoclonus-mioclonus**

Se trata de movimientos sacádicos conjugados, de gran amplitud, espontáneos y arrítmicos, en todas las direcciones de la mirada, asociado a mioclonias cefálicas, axiales o de extremidades. En niños, tiene un inicio subagudo, y se acompaña de ataxia, hipotonía e irritabilidad (11). En adultos, el espectro de síntomas va desde un opsoclonus con ligera ataxia truncal hasta un cuadro severo con opsoclonus, mioclonias, ataxia y encefalopatía, que puede llegar a ser letal. El pronóstico es sombrío, siendo raras las remisiones espontáneas (12).

En la edad pediátrica es manifestación de un neuroblastoma, precediendo al diagnóstico del tumor hasta en un 50%. En adultos, el tumor más frecuentemente asociado es el microcítico de pulmón. Se asocia con anticuerpos anti-Hu, sobre todo en los pacientes con carcinoma microcítico de pulmón y en un 5-10% de niños con neuroblastoma. Los pacientes con cáncer de mama y tumores ginecológicos tienen anticuerpos anti-Ri (13) y los pacientes con cáncer de pulmón, anticuerpos anti-Ma2. Sin embargo, hay un gran porcentaje de pacientes sin que pueda

demostrarse la presencia de anticuerpos onconeuronales. El neuroblastoma asociado a opsoclonus-mioclonus responde al tratamiento del tumor (quimioterapia), esteroides, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o ACTH, aunque son frecuentes las secuelas. En el adulto responde parcialmente a inmunoglobulinas intravenosas o inmunosupresión, aunque también pueden usarse clonazepam, piracetam, valproico y tiamina.

#### **2.3.4.4. Síndromes visuales**

Incluyen la retinopatía asociada al cáncer, retinopatía asociada al melanoma, y la neuropatía óptica paraneoplásica (14). Los pacientes con retinopatía asociada al cáncer presentan una disfunción de conos y bastones. La tríada de fotosensibilidad, escotoma central o en anillo y calibre arteriolar disminuido son los síntomas y signos característicos de esta entidad. Se asocia al carcinoma microcítico de pulmón y a tumores ginecológicos. Se han descrito hasta 15 antígenos relacionados con este proceso pero el único marcador característico son los anticuerpos anti-recoverina.

La retinopatía asociada a melanoma afecta a los pacientes con melanoma metastásico y se detectan anticuerpos contra las células bipolares de la retina.

En cualquiera de los cuadros, el tratamiento suele ser ineficaz. Algunos mejoran con el tratamiento del tumor, corticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas.

La neuropatía óptica paraneoplásica, aunque puede desarrollarse aisladamente, se suele dar en el contexto de la encefalomiелitis o retinitis y cáncer de pulmón microcítico. Su comienzo es subagudo, con dolor y afectación bilateral. Los anticuerpos que se detectan son anti-CV2, aunque, dada la concurrencia con otros anticuerpos y todos los síntomas acompañantes, son poco sensibles y específicos.

#### **2.3.4.5. Neuronopatía subaguda sensitiva**

Se caracteriza por pérdida sensorial progresiva con disestesias dolorosas en extremidades y posteriormente también en tronco y cara.

Puede presentar un inicio asimétrico y asociar sordera neurosensorial. Provoca ataxia, alteración de la marcha y movimientos pseudoatetoides por deaferentización (15). Puede ocurrir de forma aislada o asociada a encefalomielitis (16). El EMG muestra potenciales de acción sensitivos de baja amplitud o ausentes, con conducciones motoras y ondas F normales, acorde con la afectación de los ganglios de las raíces dorsales.

Hasta un 70% de los pacientes tienen cáncer de pulmón, carcinoma microcítico el más frecuente, aunque puede asociarse con otras neoplasias. Se detectan anticuerpos anti-Hu cuando se asocia al tumor microcítico de pulmón. También puede detectarse anticuerpos anti-anfifisina y anti-CV2. Los síntomas sensitivos mejoran cuando hay respuesta del tumor al tratamiento oncológico específico.

#### **2.3.4.6. Síndromes de neurona motora**

Pueden asociarse a linfoma, y en mujeres cuando presentan síndrome de primera motoneurona similar a una esclerosis lateral primaria, se pueden asociar a carcinoma de mama (17).

#### **2.3.4.7. Neuropatía crónica sensitivo-motora**

Los síntomas se desarrollan en pacientes con enfermedad tumoral avanzada, generalmente tras el diagnóstico de la enfermedad oncológica. Cursa con déficit sensitivo-motores simétricos y distales de intensidad leve-moderada. El curso es progresivo. Cuando la neuropatía tiene un curso remitente y recurrente puede ser muy similar a una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP). En el EMG se observa una neuropatía axonal predominante con un componente desmielinizante asociado.

El mecanismo fisiopatológico no se conoce, e incluso se ha sugerido que se trata de una polineuropatía nutricional. Se desarrolla hasta en un 15% de los pacientes con tumores sólidos, especialmente en el cáncer de pulmón. Se han encontrado anticuerpos antigangliósidos, pero su significado es incierto. Los anticuerpos asociados son anti-CV2, relacionados con carcinoma microcítico de pulmón, mama o timoma. Tienen escasa respuesta a la inmunoterapia o al tratamiento del tumor; aunque cuan-



do en el EMG se demuestra desmielinización pueden mejorar con esteroides o inmunoglobulinas intravenosas.

### **2.3.4.8. Neuropatías periféricas asociadas con discrasias de células sanguíneas y linfoma de células B**

Hasta un 10% de los pacientes con neuropatía crónica sensitivo-motora de origen desconocido tienen una gammapatía monoclonal, incluyendo la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), amiloidosis primaria, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, el síndrome POEMS, o un linfoma de células B (18). De hecho, hasta un 25% de los pacientes con gammapatía monoclonal y neuropatía desarrollarán un trastorno hematológico maligno. Los factores de riesgo incluyen pérdida de peso, progresión de la neuropatía, y un nivel de proteína M > 1 g/l.

Se describen 4 síndromes de discrasias sanguíneas con neuropatía asociada:

- 1. Mieloma múltiple sin amiloidosis:** un 10% pueden desarrollar una neuropatía sensitivo-motora similar a la de los pacientes con cáncer avanzado en la que la plasmaféresis no es eficaz.
- 2. Mieloma múltiple con amiloidosis:** los síntomas neuropáticos incluyen disfunción autonómica, disestesias urentes y sensación lancinante. El tratamiento de la discrasia mejora levemente la polineuropatía; el tratamiento con quimioterapia a altas dosis y rescate con progenitores hematopoyéticos puede aportar mejoría al controlar la enfermedad
- 3. Mieloma osteoesclerótico/síndrome POEMS:** se asocia en un 75% de los casos a una neuropatía simétrica sensitivo-motora, de predominio motor y desmielinizante, subaguda o crónica, semejante a la CIDP. Algunos pacientes desarrollan síntomas adicionales de síndrome POEMS (organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos). El tratamiento de las lesiones osteoescleróticas con escisión, radioterapia o quimioterapia pueden mejorar los síntomas neurológicos. También se puede usar prednisona sola o con melfalán.

4. **Macroglubulinemia de Waldénstrom:** menos del 10% desarrollan una neuropatía sensitivo-motora predominantemente desmielinizante. En un 50% de los casos de neuropatía existen anticuerpos anti-MAG (glicoproteína asociada a la mielina) que produce un cuadro desmielinizante con respuesta al tratamiento eficaz de la propia macroglubulinemia, o bien a la plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, clorambucil, ciclofosfamida o fludarabina.

5. **La enfermedad de Castleman** engloba un grupo de trastornos linfoproliferativos con clínica e histología comunes. La enfermedad multicéntrica se asocia con neuropatías severas de tipo sensitivo-motora dolorosa crónica, aunque a veces puede ser predominantemente motora. Se detectan en suero niveles altos de IL-6. La neuropatía puede mejorar con ciclofosfamida, prednisolona o inmunosupresión.

#### ***2.3.4.9. Síndrome de Guillain-Barré (SGB)***

El linfoma de Hodgkin es el cáncer que con más frecuencia se asocia a SGB. En un estudio poblacional de 435 pacientes con SGB, un número significativo de pacientes desarrollaron cáncer en los 6 meses anteriores o posteriores al desarrollo de este cuadro neurológico. Los tipos de cáncer asociado al SGB fue cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hoddkin, enfermedad metastasica de primario desconocido, cáncer de hígado, esófago y cuerdas vocales (19). El tratamiento incluye plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas, con respuesta similar a la de pacientes sin tumores.

#### ***2.3.4.10. Neuropatía autonómica paraneoplásica***

Cursa con hipotermia, hipoventilación, apneas del sueño, gastroparesia, pseudo-obstrucción intestinal y arritmias cardíacas. Suele acompañar a la encefalomiелitis o la neuronopatía sensitiva y puede ser la única manifestación de una neoplasia subyacente. El tumor más frecuentemente asociado es el microcítico de pulmón con anticuerpos anti-Hu. Otros tumores que pueden presentar este cuadro son el de páncreas, tiroides, recto, linfoma de Hodgkin y carcinoides de pulmón. Algunos pacientes

tienen anticuerpos anti-receptor de acetilcolina ganglionares. El tratamiento es el propio del tumor y la inmunoterapia, aunque son poco eficaces.

#### **2.3.4.11. Vasculitis del nervio y músculo paraneoplásica**

Ocurre fundamentalmente en varones ancianos. Cursa con una polineuropatía sensitivo-motora dolorosa subaguda, simétrica o asimétrica, o menos frecuentemente con mononeuropatía múltiple. En EMG se objetiva una degeneración axonal sensitiva y motora. Aumenta la velocidad de sedimentación glomerular y hay proteinorraquia en LCR. El diagnóstico se confirma con biopsia, que muestra un infiltrado mononuclear en vasos de pequeño tamaño, intramural y perivascular. Se asocia con carcinoma microcítico de pulmón, linfomas, cáncer de próstata y endometrio. El tratamiento incluye el del tumor y corticoides y/o ciclofosfamida, como en otras vasculitis.

#### **2.3.4.12. Miastenia gravis (MG)**

Es un trastorno autoinmune postsináptico de la transmisión neuromuscular. Se caracteriza por debilidad y fatigabilidad muscular que mejoran con el reposo. Presenta anticuerpos frente al receptor de acetilcolina. Hasta un 75% de los pacientes tienen patología tímica, lo más frecuente hiperplasia, pero en un 10% de los pacientes con MG se encuentra un tumor tímico epitelial o carcinoma tímico. La MG se puede asociar a otros tumores como de tiroides, microcítico de pulmón, mama y linfoma de Hodgkin.

Los pacientes con timoma presentan anticuerpos antititina y otros. Tienen poco valor predictivo en el desarrollo de tumor en los pacientes con MG. Por el contrario los anticuerpos anticitoquinas son más útiles para predecir el desarrollo o la recurrencia del timoma mientras que los anticuerpos antiMuSk no se asocian a timoma (20). El tratamiento de la MG paraneoplásica incluye la timectomía incluso si no hay timoma. Otros tratamientos son el tratamiento sintomático con agonistas nicotínicos (piridostigmina), la inmunomodulación con plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas, y la inmunosupresión.

### 2.3.4.13. Síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert

En este caso, y al contrario que en la MG, la disfunción en la placa motora ocurre a nivel presináptico. Cursa con fatigabilidad de los músculos proximales e hiporreflexia, debilidad y disautonomía (boca seca, disfunción eréctil, ojos secos, visión borrosa, estreñimiento) (21). En el estudio electromiográfico, el potencial motor es de amplitud baja, y la estimulación repetitiva a alta frecuencia produce una caída inicial de la amplitud con una respuesta incremental posterior (facilitación post-tetánica). Los reflejos musculares pueden facilitarse tras la contracción muscular sostenida de un músculo.

La mayoría de los pacientes con este síndrome, en torno a un 60%, padecen un carcinoma microcítico de pulmón y menos frecuentemente linfomas. En suero se detectan anticuerpos frente a los canales P/Q del calcio dependientes del voltaje del botón terminal (VGCCs). Existe una variedad no maligna del síndrome.

El síndrome de Eaton-Lambert puede coexistir con otros cuadros paraneoplásicos, sobre todo con la encefalomiелitis con anticuerpos anti-Hu. El tratamiento fundamental es el tratamiento fundamental es el propio del tumor: Las terapias sintomáticas incluyen la 3, 4-diaminopiridina que produce una mejoría neurológica hasta del 80% y los tratamientos inmunológicos como la plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas, prednisona y azatioprina. La plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas consiguen respuestas transitorias por lo que están especialmente indicadas tras empeoramientos agudos y graves.

### 2.3.4.14. Dermatomiositis y polimiositis

Son enfermedades inflamatorias inmunomediadas del músculo. Hasta un 9% de los pacientes con polimiositis desarrollan un tumor, aunque se piensa que puede ser una asociación coincidente (22). Sí existe una asociación real entre el cáncer y la dermatomiositis. Hasta un 15% de los pacientes con dermatomiositis y síntomas neuromusculares desarrollan cáncer, con riesgo más alto en los dos años siguientes al diagnóstico (23). Los síntomas incluyen *rash* heliotropo, ulceraciones cutáneas y prurito (más sugestivo de cáncer subyacente), junto a debilidad proximal de ini-

cio subagudo, con más afectación de flexores del cuello, musculatura faríngea y respiratoria. Tienen reflejos normales y la CPK suele elevarse. El EMG muestra actividades espontáneas, y potenciales de unidad motora miopáticos. La biopsia muscular muestra infiltrados inflamatorios y necrosis, y en la dermatomiositis atrofia perifascicular. Tiene riesgo más alto en las mujeres. Los tumores más frecuentemente asociados a estas patologías son el de mama, pulmón, ovario, estómago y linfoma no Hodgkin.

#### ***2.3.4.15. Neuromiotonía paraneoplásica o síndrome de hiperexcitabilidad de SNP (síndrome de Isaac)***

Se caracteriza por una actividad de fibra muscular continua y espontánea, originada en el nervio periférico. Los síntomas incluyen mioquimias, calambres, retraso en la relajación, hipersudoración y debilidad muscular, con aumento variable de la CPK. Pueden asociar síntomas centrales (síndrome de Morvan). El EMG muestra fibrilaciones, fasciculaciones y descargas mioquímicas espontáneas como dobletes, tripletes o multipletes a intervalos irregulares, que persisten durante el sueño, la anestesia y con los bloqueos nerviosos proximales y pueden desaparecer con el bloqueo de la unión neuromuscular.

Puede no asociarse a tumores, pero cuando es paraneoplásico, el timoma, el cáncer de pulmón, y el linfoma de Hodgkin son los más frecuentes. El anticuerpo responsable está dirigido contra los canales de potasio voltaje-dependientes (VGKC). Responde a plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas, y a otros tratamientos sintomáticos como fenitoína, carbamacepina y diazepam.

#### ***2.3.4.16. Miopatía aguda necrotizante***

Es un trastorno raro, de inicio agudo que cursa con dolor y debilidad muscular proximal con rápida generalización y afectación de musculatura respiratoria y faríngea. Los niveles de CPK están muy elevados, los hallazgos EMG muestran cambios miopáticos y la biopsia muscular muestra mínima inflamación con necrosis severa. Los tumores asociados son el carcinoma de pulmón, mama, vejiga y del tracto gastrointestinal.

Algunos pacientes responden al tratamiento propio del tumor y a la inmunosupresión.

#### **2.3.4.17. Mielopatía necrotizante**

Es infrecuente, y se desarrolla de forma aguda/subaguda, afectando primeramente la médula torácica con progresión descendente o ascendente, llegando a afectar al troncoencéfalo. Cursa con síntomas sensitivos ascendentes, disfunción esfinteriana, y paraparesia flácida o espástica; puede evolucionar a tetraplejía, fallo respiratorio y muerte. Puede haber dolor de espalda o radicular. En el LCR encontramos hiperproteínorraquia y pleocitosis muy leve. El diagnóstico diferencial se debe establecer con las metástasis intramedulares, leptomeníngeas o epidurales, e infecciones víricas (sobre todo del grupo herpes) que pueden ocurrir en pacientes con linfomas y leucemias, tras la quimioterapia intratecal o por infartos sépticos. El síndrome se ha asociado a carcinomas y linfomas. No hay anticuerpos ni marcadores biológicos asociados. El diagnóstico es *postmortem*. El único tratamiento que puede aplicarse es de soporte.

#### **2.3.4.18. Síndrome de la persona rígida (Stiff-person) y encefalomielitis con rigidez y mioclonus**

Son de naturaleza autoinmune, idiopática o asociados a neoplasias. Cursan con significativa hiperexcitabilidad del SNC. Clínicamente cursan con rigidez fluctuante de la musculatura axial y espasmos musculares. La rigidez afecta inicialmente al troncoencéfalo inferior, y se extiende por piernas, miembros superiores y cuello. Los espasmos pueden precipitarse por estímulos sensoriales, auditivos o emocionales. El EMG muestra una actividad de unidad motora continua que disminuye o desaparece con diazepam iv, el sueño o la anestesia local o general.

La forma paraneoplásica se asocia con el cáncer de mama, pulmón y enfermedad de Hodgkin. En el síndrome de persona rígida se detectan anticuerpos anti-GAD o antianfifisina. En la encefalomielitis se detectan anticuerpos antianfifisina y la neoplasia más frecuente relacionada es el carcinoma microcítico de pulmón. Recientemente se han descrito también anticuerpos antirreceptor de glicina (24). El tratamiento incluye el del tumor, así como los esteroides o inmunoglobulinas intravenosas. Los

pacientes con afectación respiratoria requieren plasmaféresis. Las benzodiazepinas son el tratamiento inicial del síndrome y también se puede usar baclofeno, solo o en asociación con benzodiazepinas.

### 2.3.5. CONCLUSIONES

- Los síndromes paraneoplásicos son trastornos poco frecuentes pero que deben ser tenidos en cuenta ante determinados cuadros neurológicos.
- Su patogenia no es totalmente conocida pero están claramente implicados factores inmunológicos. Se deben detectar anticuerpos paraneoplásicos ante la sospecha de estos síndromes.
- Se debe realizar una búsqueda enérgica del tumor, con TC de alta resolución, y si no es suficiente, con PET. Los pacientes deben seguirse a intervalos regulares (por ejemplo, cada 6 meses) hasta 4 años para búsqueda de neoplasia cuando el *screening* inicial es negativo.
- La detección del tumor y su tratamiento es lo más eficaz, además de la inmunoterapia en determinados síndromes (25).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and physiopathology. *Brain Pathol* 1999;9:275.
2. Graus F, Delattre Jy, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
3. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2009;Dec 25.
4. Votz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;Jun 10;340(23):1788-1795.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008 Dec;7(12):1091-8.
6. Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004 Mar;127:701-712.
7. Scheid R, Votz R, Briest S et al. Clinical insights into paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:529.

### 2.3. Síndromes paraneoplásicos neurológicos

8. Bernal F, Shams íli S, Rojas I et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003.
9. Esposito M, Penza P, Orefice G et al. Successful treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration with Rituximab. *J Neurooncol* 2008;86:363.
10. Shams íli S, de Beukelaar J, Gratama JW et al. An uncontrolled trial of Rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006 Jan;253(1):16-20.
11. Rudnick E, Khakoo Y, Natunes NL et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612.
12. Russo C, Cohn SL, Petrucci MJ, de Alarcon PA. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997 Apr;28(4):284-8.
13. Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991;29:241.
14. Alabduljalil T, Behbehani R. Paraneoplastic syndromes in neuro-ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:463-9.
15. Camdessanche JP, Jousserand G, Ferraud K et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain* 2009;132:1723.
16. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-HU associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:59.
17. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F et al. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997;41:722.
18. Ropper Ah, Gorson KC. Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 1998;338:1601.
19. Vigianni MC, Magistrello M, Polo P et al. Risk of cancer in patients with Guillain-Barré syndrome. A population-based study. *J Neurol* 2004 Mar;251(3):321-6.
20. Evoli A, Tonali P, Padua L et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304.
21. Levin KH. Paraneoplastic neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 1997;1:597-614.
22. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487.
23. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363.
24. Hutchinson M, Watwrs P, McHugh J et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008;71:291.
25. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-690.



## 2.4. TRATAMIENTO DE LAS CRISIS COMICIALES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Juan Manuel Sepúlveda Sánchez y Guillermo de Velasco Oria de Rueda

Las crisis epilépticas son una complicación frecuente y limitante en los pacientes oncológicos y sus causas son múltiples, como se expone en la tabla I. Es necesario pautar un tratamiento etiológico o retirar el agente causante siempre que sea posible. Sin embargo, el origen más frecuente de crisis en estos pacientes será la presencia de lesiones tumorales en el parénquima cerebral, que requerirán tratamiento farmacológico de forma prolongada.

**Tabla I**

### **Causas de crisis comiciales en el paciente oncológico**

Tumor cerebral primario
Metástasis cerebrales
Metástasis durales
Carcinomatosis/linfomatosis meníngeas
Trastornos metabólicos
Hiponatremia
Hipoglucemia
Hipomagnesemia
Hipocalcemia
Hemorragia parenquimatosa
Sangrado tumoral
Plaquetopenia
Ictus hemorrágico
Hemorragia epidural/subdural
Plaquetopenia
Infarto isquémico
Infecciones
Encefalitis paraneoplásicas
Farmacógeno
Opioides
Antitumorales (busulfán, clorambucilo, etopósido, ifosfamida, interleukina 2)
Antibióticos (carbapenems)

Las crisis epilépticas son el síntoma de debut de los tumores cerebrales en el 20-40% de los casos y un 40% de los mismos sufrirán esta complicación a lo largo de la evolución de la enfermedad (1). A nivel clínico, las crisis son parciales simples o secundariamente generalizadas y la semiología dependerá de la localización del tumor. Al existir una causa estructural de la epilepsia debe pautarse un tratamiento anticomitial después del primer episodio.

Los tumores primarios con mayor riesgo de epilepsia son los de bajo grado, especialmente los oligodendrogliomas, que pueden presentar crisis comiciales hasta en el 80-90% de los casos (2). Las metástasis cerebrales presentan crisis epilépticas en un 20% de los casos aunque la frecuencia depende de su número, localización (en el córtex son más frecuentes) o si asocian un componente hemorrágico como ocurre en melanomas y coriocarcinomas de forma común (3).

El manejo de las crisis comiciales es un aspecto fundamental del tratamiento de soporte de los tumores cerebrales tanto primarios como metastásicos y tiene importantes particularidades con las que es importante estar familiarizado. En el proceso diagnóstico y terapéutico de este problema, es necesario tener en cuenta múltiples factores, algunos comunes a todos los pacientes con crisis y algunos específicos de los enfermos oncológicos: gravedad de la epilepsia, medicación concurrente, situación funcional, pronóstico vital, interacciones farmacológicas, comorbilidad y capacidad para tolerar fármacos por vía oral. Además, es importante considerar que los pacientes oncológicos, especialmente si reciben tratamiento con RT, tienen un riesgo mayor de presentar exantemas y otros efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos (FAEs) (1).

#### **2.4.1. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN ONCOLOGÍA**

Actualmente existe un amplio arsenal terapéutico frente a la epilepsia, con múltiples fármacos anticomiciales con múltiples FAEs activos, algunos de ellos clásicos (fenitoína, ácido valproico, carbamacepina, benzodiazepinas y fenobarbital) y otros de más reciente comercialización (lamotrigina, levetiracetam, zonisamida, gabapentina, pregabalina, oxcarbacepina, topiramato y lacosamida). Sin embargo, todos ellos pueden cau-

**Tabla II**  
**FAEs más utilizados (posología en administración oral)**

Fármaco (dosis en comprimidos orales)	Dosis de inicio	Requiere escalada	Dosis de Mantto.	Indicación	Influencia en el metabolismo de otros fármacos	Es influida por otros fármacos
<b>Fenitoína</b> Epanutin® (100 mg) Sinergina® (100 mg)	300 mg/ día	No precisa	300-600 mg/día	Monoterapia	Potente activador enzimático	Sí
<b>Ácido valproico</b> Depakine® (200, 400 mg) Depakine crono® (300, 500 mg)	200 mg/ 8 h	Sí	1.000- 3.000 mg/día	Monoterapia o asociado	Inhibidor enzimático	Sí
<b>Carbamacepina</b> Tegretol® (200, 400 mg)	100 mg/ 12 h	Sí, lento	100-400 mg/8h	Monoterapia o asociado	Potente activador enzimático	Sí
<b>Fenobarbital</b> Luminal® Gardenal® (100 mg)	100 mg/ día	Sí	100-300 mg/día	Monoterapia o asociado	Potente activador enzimático	Sí
<b>Levetiracetam</b> Keppra® (250, 500, 1.000 mg)	500 mg/ 12 h	Sí	500- 1.500 mg/día	Monoterapia o asociado	No	No
<b>Lamotrigina</b> Lamictal® Labileno® (25, 50, 100, 200 mg)	25 mg/ 12 h	Sí, lento	200-600 mg/día	Monoterapia o asociado	No	Sí
<b>Gabapentina</b> Neurontin® (300, 400, 600, 800 mg)	300 mg/ 8 h	Sí, lento	900- 3.000 mg/día	Asociado	No	No
<b>Pregabalina</b> Lyrica® (75, 150, 300 mg)	75 mg/ 12 h	Sí	300-600 mg/día	Asociado	No	No
<b>Topiramato</b> Topamax® (50, 100, 200 mg)	50mg/ 12 h	Sí	100-500 mg/día	Asociado	No	No
<b>Oxcarbacepina</b> Trileptal® (300, 600 mg)	200mg/ 12 h	Sí, lento	900- 3.000 mg/día	Monoterapia o asociado	Activador leve	Sí
<b>Zonisamida</b> Zonegrán® (25, 50, 100 mg)	25 mg/ 12 h	Sí	200-600 mg/día	Asociado	No	No
<b>Lacosamida</b> Vimpat® (50, 100 mg)	50 mg/ 12 h	Sí	200-400 mg/día	Asociado	No	No

**Tabla III**  
**Fármacos antiepilépticos de administración iv**

Fármaco	Presentación	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento
Fenitoína	Vial 250 mg	18 mg/kg a pasar en 20 min-1 hora (diluído en suero fisiológico)	300-600 mg/día ó 5-7 mg/kg/día
Fenobarbital	Vial 200 mg (puede usarse im)	10-20 mg/kg a 60 mg/min	Infusión 0,1 mg/kg/día
Ácido valproico	Vial 400 mg	15 mg/kg en inyección lenta de 5 minutos	Perfusión de 1 mg/kg/hora
Levetiracetam	Vial 500 mg	500 mg/12h	1.000-3.000 mg/día
Lacosamida	Vial 20 ml	100 mg/día	200-400 mg/día

sar toxicidad que altere la calidad de vida de estos pacientes y, algunos, interacciones farmacológicas significativas que condicionan la elección del FAE en enfermos oncológicos. En la tabla II se resumen la posología y presentaciones de los FAEs más utilizados en oncología. En la tabla III se resume la forma de administración de los FAE de administración parenteral.

#### 2.4.1.1. Toxicidad

Los efectos secundarios más importantes de los FAEs se resumen en las tablas IV y V. Entre las toxicidades de estos fármacos destacan los efectos sobre el Sistema Nervioso Central que incluyen déficit de atención y memoria, desorientación e incluso síndrome confusional. Todos los FAEs pueden asociar este tipo de toxicidad, siendo más frecuente en los clásicos. Entre los fármacos nuevos, topiramato puede causar trastornos del lenguaje y de la memoria (4). Los pacientes con tumores cerebrales presentan más frecuentemente problemas neurocognitivos asociados a estos fármacos, posiblemente por el uso concurrente de otros medicamentos o la aplicación de diferentes tratamientos como radioterapia craneal o resecciones neuroquirúrgicas. Por otro lado, la toxicidad neurológica puede dificultar la evaluación clínica de los tumores cerebrales y ser confundidos estos efectos con una progresión de la enfermedad.

Los FAEs clásicos y lamotrigina pueden causar un cuadro de hipersensibilidad con *rash* generalizado, fiebre, adenopatías y eosinofilia, que evoluciona hacia un síndrome de Steven-Johnson en los casos más graves. Otro efecto ocasional de los FAEs clásicos de importancia en oncología es la toxicidad hematológica, especialmente la plaquetopenia y neutropenia, y que podría aumentar en los pacientes que reciben quimioterapia.

**Tabla IV**  
**Efectos secundarios de los FAEs clásicos**

Fenitoína	Graves	<i>Rash</i> (epidermolisis tóxica, síndrome de Steven-Johnson), hipersensibilidad (fallo hepático, fallo renal, adenopatías, artritis, coagulación intravascular), arritmias, encefalopatía, leucopenia
	Leves	Mareo, nistagmo, diplopia, somnolencia, sedación, osteoporosis, hipertransaminemia, hipertrofia gingival, hirsutismo, temblor; ataxia, neuropatía sensitiva
Carbamacepina	Graves	<i>Rash</i> (epidermolisis tóxica, síndrome de Steven-Johnson), hipersensibilidad (fallo hepático, fallo renal, adenopatías), arritmias, encefalopatía, leucopenia
	Leves	Hiponatremia, mareo, nistagmo, diplopia, somnolencia, sedación, osteoporosis, hipertransaminemia, temblor; ataxia
Fenobarbital	Graves	<i>Rash</i> (epidermolisis tóxica, síndrome de Steven-Johnson), hipersensibilidad (fallo hepático, fallo renal, adenopatías, artritis, coagulación intravascular), encefalopatía, leucopenia
	Leves	Mareo, nistagmo, diplopia, irritabilidad, somnolencia, sedación, osteoporosis, hipertransaminemia, temblor; ataxia
Ácido valproico	Graves	Encefalopatía, fallo hepático, pancreatitis, parkinsonismo, alteraciones hematológicas
	Leves	Somnolencia, ganancia de peso, ovario poliquístico, temblor; alopecia, molestias gastrointestinales

**Tabla V**  
**Efectos secundarios de los nuevos FAEs**

<b>Levetiracetam</b>	Graves	No
	Leves	Irritabilidad, somnolencia, mareo, astenia, irritabilidad, cambios del comportamiento
<b>Lacosamida</b>	Graves	No
	Leves	Depresión, trastornos del equilibrio, cefalea, temblor; molestias gastrointestinales, incremento intervalo PR dosis-dependiente
<b>Gabapentina</b>	Graves	Encefalopatía
	Leves	Somnolencia, ganancia de peso, edemas, mareo, edemas
<b>Oxcarbacepina</b>	Graves	<i>Rash</i> (epidermolisis tóxica, síndrome de Steven-Johnson), hipersensibilidad (fallo hepático, fallo renal, adenopatías), arritmias, encefalopatía, leucopenia
	Leves	Hiponatremia, mareo, nistagmo, diplopia, somnolencia, sedación, osteoporosis, hipertransaminemia, temblor, ataxia
<b>Pregabalina</b>	Graves	No
	Leves	Ganancia de peso, somnolencia, diplopia, cefalea, temblor, ataxia
<b>Lamotrigina</b>	Graves	<i>Rash</i> (epidermolisis tóxica, síndrome de Steven-Johnson), hipersensibilidad (fallo hepático)
	Leves	Insomnio, cefalea, diplopia, ataxia
<b>Topiramato</b>	Graves	Afectación cognitiva (lenguaje y memoria), fallo hepático, glaucoma, litiasis renal, anhidrosis (riesgo de golpe de calor), pérdida de peso
	Leves	Somnolencia, parestesias, mareo
<b>Zonisamida</b>	Graves	<i>Rash</i> , hipersensibilidad, litiasis renal
	Leves	Irritabilidad, mareo

### 2.4.1.2. Interacciones farmacológicas

Los FAEs clásicos y algunos de los nuevos presentan importantes interacciones farmacológicas con agentes quimioterápicos pero también con otros fármacos como esteroides, morfínicos, inhibidores de la bomba de protones y antibióticos. En pacientes polimedcados, como lo son un número importante de enfermos oncológicos, distintos fármacos compiten e inducen sistemas enzimáticos de oxidación, proteínas transportadoras y complejos de glucuronidación. En la tabla VI se resumen las interacciones farmacológicas más importantes entre los FAEs y los antitumorales y esteroides. Los FAEs clásicos, excepto valproico, son inductores enzimáticos potentes y aumentan el metabolismo de múltiples fármacos. El valproico, sin embargo, es un inhibidor enzimático y puede aumentar la vida media de fármacos de diversas sustancias metabolizadas por el citocromo P450. Los nuevos fármacos anticomiciales tienen un perfil farmacocinético más favorable y sólo algunos como lamotrigina, oxcarbacepina, topiramato o zonisamida pueden presentar fenómenos de interacción leve mientras que levetiracetam, pregabalina, gabapentina y lacosamida tienen un metabolismo fundamentalmente renal y no influyen ni son afectados por otros FAEs ni por citotóxicos.

El principal problema de las interacciones provocadas por los inductores enzimáticos en oncología puede ser la reducción de la vida media de antitumorales con elevado riesgo de pérdida de eficacia de los mismos en el control de la neoplasia. Aunque no se han realizado estudios que demuestren una menor supervivencia en pacientes en tratamiento quimioterápico que tomen además inductores enzimáticos, es importante evitar estos FAEs o tener en cuenta sus interacciones.

Existen también quimioterápicos como ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y tamoxifeno, o esteroides como dexametasona, que pueden aumentar el metabolismo de distintos FAEs y reducir su eficacia. Por otro lado, el 5-fluorouracilo y el tamoxifeno pueden inhibir la metabolización de fenitoína y aumentar la toxicidad por este fármaco.

Además de las interacciones a nivel del citocromo P450, otros fármacos y condiciones de estos pacientes, como la hipoalbuminemia, pueden aumentar la fracción libre de los FAEs con alta afinidad por las proteínas

plasmáticas, como fenitoína y valproico, y con ello el riesgo de causar toxicidad. Por ello, se recomienda que en la monitorización de pacientes polimedcados o con hipoalbuminemia se analicen también los niveles de FAE libre y no sólo los niveles totales.

**Tabla VI**

**Isoenzimas del P450 inducidas o inhibidas por antiepilépticos, citotóxicos o esteroides**

CYP 450		Sustrato	Inductor	Inhibidor
CYP 1A2	FAE	Carbamacepina	Carbamacepina Fenobarbital Fenitoína	-
	Antitumoral	Dacarbacina Tamoxifeno Sunitinib Erlotinib	-	-
CYP 2B	FAE	Diazepam Etosuximida	Fenitoína Fenobarbital	-
	Antitumoral	Ciclofosfamida Ifosfamida Thiotepa	Dexametasona Ciclofosfamida Tamoxifeno	Thiotepa
CYP 450		Sustrato	Inductor	Inhibidor
CYP 2C8	FAE	Carbamacepina Fenitoína	Fenobarbital	-
	Antitumoral	Paclitaxel	-	Etopósido
CYP 2C9	FAE	Etosuximida Fenobarbital Fenitoína Valproato	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	Valproato Zonisamida
	Antitumoral	-	-	5-fluorouracilo
CYP 2C19	FAE	Diazepam Fenitoína Fenobarbital	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	Felbamato Midazolam Topiramato Valproato
	Antitumoral	Nitrosureas Ciclofosfamida	Prednisona	-
CYP 2E1	FAE	Valproato Felbamato Etosuximida, Fenobarbital	-	Zonisamida
	Esteroides	-	Dexametasona	-

*Continúa*



Tabla VI

**Isoenzimas del P450 inducidas o inhibidas por antiepilépticos, citotóxicos o esteroides (continuación)**

		Sustrato	Inductor	Inhibidor
CYP 3A4	FAE	Carbamacepina Clobazam Clonacepam Diazepam Etosuximida Midazolam Fenobarbital Zonisamida	Carbamacepina Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital Topiramato	Midazolam Valproato
	Antitumoral	Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Etopósido Ifosfamida Irinotecán Nitrosureas Metrotexato Paclitaxel Procarbazina Tamoxifeno Thiotepa Topotecán Vinblastina Vincristina Dexametasona Sunitinib Erlotinib, Gefitinib Imatinib Temosirolimus Everolimus	Dexametasona Ciclofosfamida Docetaxel Paclitaxel Tamoxifeno	Dexametasona Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Etopósido Ifosfamida Paclitaxel

**2.4.2. TRATAMIENTO ANTICOMICIAL EN NEUROONCOLOGÍA****2.4.2.1. Tratamiento de las crisis epilépticas en pacientes con tumores cerebrales**

En la tabla VII se resumen las recomendaciones sobre el tratamiento antiepiléptico en pacientes con neoplasias cerebrales. Todo paciente diagnosticado de un tumor cerebral que ha sufrido alguna crisis comicial debe ser tratado con un FAE, por el alto riesgo de que se repitan los

eventos comiciales. Además del tratamiento farmacológico, el control de la enfermedad mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia contribuirá de manera notable al control de las crisis. En el caso contrario, es frecuente observar que la progresión de la enfermedad a cualquiera de sus tratamientos puede relacionarse con un empeoramiento de las crisis.

Como es general en el tratamiento común de la epilepsia, lo ideal es utilizar un solo fármaco evitando, siempre que sea posible, la politerapia por el riesgo elevado de interacciones farmacológicas y efectos secundarios. Si con un primer FAE el paciente sufre crisis, debemos subir la dosis del mismo hasta la máxima recomendada o tolerada. Si persisten las crisis, se recomienda intentar el tratamiento con un segundo antiepiléptico que se irá titulando según tolerancia, manteniendo el fármaco inicial hasta que se consigue la dosis adecuada del segundo fármaco, momento en el cual iniciaremos una retirada progresiva del primer fármaco. No existe consenso a la hora de establecer cuándo debemos pasar a la biterapia, si tras dos o tres fracasos de fármacos en monoterapia.

Teniendo en cuenta las características de los FAEs y las particularidades de los pacientes oncológicos, el medicamento ideal en este contexto es aquel que tenga una elevada y probada eficacia, que presente escasa y manejable toxicidad, que no tenga interacciones farmacocinéticas, que pueda titularse rápidamente y que esté disponible en formulaciones intravenosas. El fármaco que más se acerca a este perfil es levetiracetam y puede considerarse de elección en estos pacientes. Entre los fármacos clásicos, el de elección es el ácido valproico, cuyas interacciones farmacológicas son menos importantes que en el resto de FAEs clásicos y su toxicidad es manejable, aunque existen efectos secundarios potencialmente graves. Entre los nuevos FAEs, pregabalina, gabapentina, zonisamida y oxcarbacepina tienen un buen perfil de toxicidad y pocas o nulas interacciones farmacológicas pero requieren una titulación lenta y no tienen formulaciones intravenosas. Topiramato es poco utilizado en este contexto debido a los efectos secundarios, especialmente las alteraciones neurocognitivas y la pérdida de peso. Lacosamida es un anticomicial de reciente comercialización con un buen perfil de toxicidad, sin interacciones farmacológicas significativas y con posibilidad de ser administrado de forma intravenosa. Sin embargo, nuestra experiencia con el fármaco es aún escasa.

### 2.4.2.2. *Tratamiento anticomicial profiláctico en pacientes con tumores cerebrales*

El uso de FAEs de forma profiláctica, tanto en gliomas como en metástasis cerebrales, es un tema controvertido. Los primeros estudios fueron retrospectivos y sus resultados, difíciles de interpretar. En los últimos años se han publicado sendos ensayos clínicos prospectivos que no muestran un beneficio, en cuanto a reducción del riesgo de crisis, del tratamiento con fenitoína (5) ni con valproico (6), utilizados de forma profiláctica en pacientes con tumores cerebrales. En este sentido, la recomendación actual de la American Academy of Neurology (AAN) es de no iniciar tratamiento antiepiléptico en pacientes con tumores cerebrales, primarios o secundarios, que no hayan presentado nunca crisis. Sin embargo, podrían ser tomados como excepciones a esta regla algunos casos con alta capacidad epileptógena como las metástasis múltiples de melanoma (7).

**Tabla VII**

#### **Resumen de las recomendaciones en el tratamiento anticomicial de los pacientes con tumores cerebrales**

1. No administrar profilaxis anticomicial en pacientes sin crisis
2. Profilaxis tras craneotomía: levetiracetam o fenitoína (1 semana)
3. PACIENTE CON CRISIS:

**Monoterapia:**

Utilizar fármacos con rápida titulación, buen perfil farmacológico, toxicidad manejable y presentación intravenosa.

Recomendación: Levetiracetam.

Alternativas entre los FAEs clásicos: ácido valproico.

Alternativas entre los FAEs nuevos: lacosamida, pregabalina, zonisamida.

**Politerapia:**

Añadir levetiracetam si recibía otro fármaco o valproico, lacosamida, pregabalina, zonisamida si ya tomaba levetiracetam

### 2.4.2.3. Profilaxis postcraneotomía

Las crisis epilépticas postquirúrgicas ocurren en un 10-15% de las intervenciones por tumores supratentoriales y ocurren fundamentalmente en los primeros 7 días. Ha sido práctica habitual utilizar profilaxis con fenitoína tras craneotomías supratentoriales pero esta práctica está respaldada por un solo estudio aleatorizado (8). En dicho ensayo, el 13% de los pacientes sometidos a craneotomía y tratados profilácticamente con fenitoína tuvieron crisis frente al 18% en el grupo que recibió placebo. Otros estudios no han reproducido estos datos y un metaanálisis con los ensayos publicados entre 1980 y 1995 sólo encontró una tendencia a la reducción del riesgo de crisis con fenitoína profiláctica que no alcanzaba la significación estadística. El metaanálisis sí demostró la ineficacia de la profilaxis más allá del primer mes tras la cirugía (9).

Entre los nuevos fármacos antiepilépticos sólo levetiracetam, excluyendo lacosamida, que es de reciente comercialización, está disponible para tratamiento intravenoso por lo que se han realizado varios estudios con este fármaco en profilaxis postquirúrgicas. En 2008 se publicaron los resultados de un ensayo que comparaba este fármaco con fenitoína en este contexto (10). Sólo el 1% de los 105 pacientes tratados con levetiracetam sufrió crisis precoces (en la primera semana) frente al 4,5% de los tratados con fenitoína ( $p = 0,17$ ). En el día 30 del postoperatorio la proporción fue del 1,9% en los tratados con levetiracetam y del 5,2% en los que recibieron fenitoína ( $p = 0,2$ ). Donde sí hubo diferencias estadísticamente significativas fue en la toxicidad, sólo el 1% de los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron efectos secundarios que motivaron el cambio o suspensión del fármaco mientras que en los que recibieron fenitoína, el 18% tuvieron efectos secundarios ( $p < 0,001$ ).

En definitiva, hay pocos estudios que demuestren la eficacia de los FAEs en la profilaxis anticomial después de la cirugía pero en caso de que se opte por administrar un fármaco, levetiracetam es seguro, eficaz y con nulas interacciones farmacológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Glantz MJ et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000;54:1886-1893.
2. Whittle IR et al. Seizures in patients with supratentorial oligodendroglial tumours. Clinicopathological features and management considerations. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;135(1-2):19-24.
3. Lassman AB et al. Brain metastases. *Neurol Clin N Am* 2003;21:1-23.
4. Mula M et al. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60:1104-1107.
5. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003;30(2):106-112.
6. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996;46(4):985-91.
7. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-1893.
8. North JB, Penhall RK, Hanieh A et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983 May;58(5):672-7.
9. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure* 1996 Dec;5(4):291-8.
10. Milligan TA et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* 2008;71:665-9.

## **3. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS**

### **3.1. COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA QUIMIOTERAPIA**

Manuel Barón Rubio, Carmen Martín Llorente y Clara Olier Gárate

#### **3.1.1. INTRODUCCIÓN: INCIDENCIA Y PATOGENIA**

Las complicaciones neurológicas derivadas de la quimioterapia tienen una importancia creciente porque son cada vez más frecuentes, producen síntomas que reducen significativamente la calidad de vida de los pacientes y limitan las dosis que se pueden utilizar de fármacos oncológicos (1). A esta situación contribuyen diversos factores, entre los que se pueden mencionar:

- Supervivencia más larga de los pacientes oncológicos, que da lugar al desarrollo de complicaciones a largo plazo.
- La mejora del tratamiento de otras complicaciones (por ejemplos, la mielosupresión con factores estimulantes de colonias) que permite emplear dosis más altas de tratamiento citotóxico.
- El uso de regímenes de tratamiento con múltiples fármacos, que puede potenciar los efectos adversos.
- El desarrollo de nuevos fármacos (biológicos, hormonales, anticuerpos monoclonales...) con efectos secundarios aún no suficientemente conocidos.
- El mayor empleo de medios para acceder al Sistema Nervioso Central (administración directa o intratecal, coadyuvantes para el paso de la barrera hematoencefálica...).
- La mayor vulnerabilidad de los pacientes, por edad, comorbilidad, etc.

La patogenia es diversa y mal conocida. Los mecanismos propuestos incluyen alteraciones en el citoesqueleto, en el transporte axonal, el metabolismo neuronal, la neurotransmisión o en canales transportadores de iones específicos, entre otros. A nivel central, se pueden lesionar las células progenitoras de las diversas líneas pero también células maduras, especialmente oligodendrocitos (2). También intervienen otros mecanismos indirectos como alteraciones vasculares (l-asparaginasa) o metabólicas (SIADH...).

### **3.1.2. CLÍNICA**

El sistema nervioso puede afectarse por el uso de estos fármacos a cualquier nivel, tanto central como periférico. La neurotoxicidad aparece desde horas hasta años después de la administración del fármaco. No siempre es reversible y en ocasiones empeora después de retirarlo (fenómeno de "arrastré") (3). Hay que conocer las complicaciones neurológicas específicas que causan los distintos quimioterápicos pero también su diagnóstico diferencial con otros procesos, que pueden causar síntomas similares. En el texto se desarrollan ambos aspectos (tabla 1).

### **3.1.3. CUADROS CLÍNICOS. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Se enumeran en la tabla 1 (4, 5). Los más importantes son:

#### **3.1.3.1. Encefalopatía aguda**

Clínicamente se presenta como un síndrome confusional caracterizado por inatención fluctuante, alteración del nivel de conciencia, sedación o agitación y desorientación. Ocasionalmente asocian focalidad variable (paresia, ataxia...), mioclonias y convulsiones, etc.

Puede producirse por distintos mecanismos (tabla II), que en muchos casos no están aún aclarados. Entre los mecanismos indirectos destacan, entre otros, los metabólicos y vasculares (6). Los fenómenos vasculares juegan un papel especialmente importante en la leucoencefalopatía posterior reversible que ocurre como efecto adverso de fármacos que pue-

Tabla I

## Principales cuadros neurológicos causados por agentes quimioterápicos

Síndrome	Fármacos	Diagnóstico diferencial
Encefalopatía aguda (tabla II)	Ifosfamida, metotrexato, busulfán, clorambucil, 5-fluorouracilo y levamisol, capecitabina, imatinib, asparraginasas, nitrosureas, cisplatino, citarabina, procarbazona, thiotepa, alcaloides de la vinca, factor de necrosis tumoral, interferón	-Afectación directa SNC: tumor sólido, carcinomatosis meníngea, infecciones, vascular. -Paraneoplásico -Patología sistémica: sepsis, hipoxia, alteraciones metabólicas (hipercalcemia, hiponatremia...), otros fármacos como opioides, etc.
Encefalopatía tardía (demencia)	Metotrexato, carmustina, citarabina, fludarabina	-Depresión, síndrome disatencional -Demencia degenerativa primaria, vascular
Meningitis aséptica	Metotrexato, citarabina, levamisol	Meningitis carcinomatosa
Disfunción cerebelosa	Citarabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, hexametilmelamina, procarbazona, vincristina	-Invasión directa -Paraneoplásico
Mielopatía	Cisplatino (Lhermitte), metotrexato, citarabina, thiotepa	-Compresión medular -Carcinomatosis meníngea -Paraneoplásico -Déficit de B12
Neuropatía óptica y alteración visual	Cisplatino, nitrato de galio, nitrosureas, fludarabina, tamoxifeno	-Invasión (carcinomatosis, linfoma) -Paraneoplásico -Hipertensión intracraneal
Neuropatía craneal	Vincristina, cisplatino, nitrosureas	-Carcinomatosis meníngea -Invasión de base de cráneo -Lesión de tronco
Polineuropatía (tabla III)	Alcaloides de la vinca, platinos, taxanos, epotilonas, talidomida, bortezomib, procarbazona, etopósido, citarabina, suramina, 5-azacitidina, tenipósido, mitotane, misonidazol, fludarabina, hexametilmelamina	-Neuropatías metabólicas (diabetes...) -Neuronopatía sensitiva paraneoplásica -Guillain-Barré -Polirradiculitis (carcinomatosis meníngea)
Miopatía Calambres	Vincristina, paclitaxel, cisplatino, imatinib	-Polimiositis, dermatomiositis -Alteraciones iónicas



**Tabla II**  
**Encefalopatía aguda por fármacos**

Mecanismo	Fármacos
Directo o no bien conocido	Metotrexato, citarabina, levamisol, nitrosureas
Encefalopatía posterior reversible	Cisplatino, tacrolimus, ciclosporina, bevacizumab, sunitinib, sorafenib
Vascular (ictus, microangiopatía...)	Asparaginasa, mitomicina C, gemcitabina
Metabólicos (SIADH, electrolitos...)	Cisplatino, vincristina

den producir hipertensión severa como los antiangiogénicos. Se caracteriza por un cuadro confusional, que asocia cefalea, crisis y ceguera cortical, con lesiones de sustancia blanca en fosa posterior. Revierte al retirar el fármaco o ajustar su dosis (7, 8).

El cuadro confusional en el cáncer casi siempre es de etiología multifactorial (9) y los quimioterápicos no suelen ser el principal factor causal (ver tabla I). Por tanto, ante un paciente con una encefalopatía aguda, debe hacerse un estudio exhaustivo que incluya pruebas de neuroimagen, analítica, punción lumbar, EEG...

### 3.1.3.2. Encefalopatía crónica

Se manifiesta por alteraciones cognitivas a largo plazo. La patogenia se relaciona con lesión de células progenitoras por fármacos específicos, favorecida por edad, comorbilidad y susceptibilidad genética, entre otros (10). También puede aparecer en cualquier paciente con cáncer; independientemente de la quimioterapia (11).

En la mayoría de los casos, los pacientes refieren alteraciones cognitivas aisladas como problemas de atención o de memoria reciente. Son frecuentes en supervivientes a largo plazo de tumores como el cáncer de mama o el de colon, pero no está claro hasta qué punto se trata de déficit reales o no (12). De hecho, actualmente se están llevando a cabo estudios para intentar evaluar las funciones cognitivas en estos pacientes (13). Es conocido que los pacientes con leucemias infantiles presentan, años después, déficit cognitivos habitualmente ligeros, incluso si no han

recibido radioterapia (14). En ancianos, la quimioterapia contribuye a revelar o empeorar un deterioro previamente subclínico.

La demencia, cuando aparece, es de predominio subcortical por leucoencefalopatía, con afectación de sustancia blanca en la RM. Clínicamente, predominan las alteraciones dis-ejecutivas, las alteraciones conductuales y sobre todo una marcada lentificación global y apatía, hasta llegar al mutismo acinético. En fases iniciales puede confundirse con una depresión. Se relaciona con metotrexato y citarabina, especialmente cuando se administran de forma intratecal o con radioterapia holocraneal concomitante.

### 3.1.3.3. Neuropatías periféricas

Es la complicación neurológica más frecuente de la quimioterapia (3). A su vez, en un paciente con cáncer, la quimioterapia es la causa más frecuente de polineuropatía, especialmente si el cuadro es característico (por ejemplo, neuropatía por cisplatino). En cualquier caso, hay que tener en cuenta otras etiologías (tabla I) como síndromes paraneoplásicos, alteraciones metabólicas, etc. Además, un paciente con una neuropatía de base está mucho más expuesto a tener complicaciones graves por la quimioterapia. Los principales cuadros y sus características clínicas se sintetizan en la tabla III.

**Tabla III**  
**Neuropatías periféricas por fármacos**

Tipo	Características	Fármacos
Neuronopatía sensitiva	Sensibilidad profunda aislada: ataxia; táctil, vibratoria, posicional	Cisplatino, oxaliplatino
	Todas las modalidades sensitivas	Taxanos
Neuropatía sensitiva axonal	Dolorosa distal, predominio MMII	Bortezomib, talidomida, taxanos, epotilonas
Neuropatía sensitivo-motora axonal	Pie caído, parestesias distales, arreflexia	Alcaloides de la vinca, talidomida
Disautonomía	Estreñimiento, hipotensión postural...	Alcaloides de la vinca, taxanos, talidomida
Neuropatía motora	Paresia predominio proximal	Taxanos

Para el diagnóstico lo más importante es la clínica, siendo el síntoma más frecuente las parestesias distales. La exploración valora si es un cuadro difuso (polineuropatía) o focal; si hay alteración motora, su severidad y distribución (proximal / distal); si existe arreflexia; la alteración sensitiva, con hipoestesia tactoalgésica (por lesión de fibra fina) o posicional y vibratoria (por lesión de fibra gruesa). El estudio neurofisiológico ayuda al diagnóstico, estableciendo si es axonal o desmielinizante pero no es sensible en fases iniciales ni detecta la neuropatía aislada de fibra fina. Se recomienda sólo en casos de duda. La valoración neurológica ayuda a establecer el diagnóstico de neuropatía periférica y sus características además de orientar sobre su etiología y severidad. Un problema pendiente en estudios clínicos es la dificultad para cuantificar el grado de afectación con precisión.

### 3.1.4. FÁRMACOS

#### 3.1.4.1. Cisplatino

Tiene un amplio espectro terapéutico (carcinoma de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, de vejiga, sarcomas....). Las complicaciones neurológicas pueden ser múltiples (tabla IV). Las más frecuentes son la polineuropatía y la ototoxicidad.

**Tabla IV**  
**Neurotoxicidad por cisplatino**

Frecuentes	Infrecuentes
Neuropatía sensitiva Hipoacusia, acúfenos Lhermitte	Encefalopatía aguda Crisis Encefalopatía posterior reversible Ictus Alteraciones electrolíticas: Encefalopatía (SIADH) Calambres (hipomagnesemia) Alteración visual (retina, neuropatía óptica). Vestibulopatía Neuropatía autonómica

### 3.1.4.1.2. Neuropatía periférica

Es la principal toxicidad limitante de dosis del cisplatino. La lesión fundamental es una neuronopatía sensitiva en el ganglio raquídeo (15). Selectivamente, se afectan más las neuronas de las grandes fibras mielinizadas que llevan la sensibilidad profunda, táctil y posicional, frente a las amielínicas, que llevan la sensibilidad dolorosa y termoalgésica. Probablemente se lesiona también el nervio periférico. Los mecanismos patogénicos de esta patología no son bien conocidos (16).

La toxicidad se relaciona con la dosis acumulada, a partir de los 400 mg/m<sup>2</sup> (17). La clínica es subaguda. Se inicia con parestesias dolorosas distales simétricas ascendentes. Después aparece ataxia sensitiva con inestabilidad de la marcha, que empeora significativamente con ojos cerrados. A la exploración hay pérdida de sensibilidad propioceptiva (posicional y vibratoria), en ocasiones con movimientos pseudoatetoides de las manos y abolición de reflejos. La fuerza y la sensibilidad dolorosa y termoalgésica están conservadas. El electromiograma muestra una neuropatía sensitiva pura de predominio axonal.

Puede aparecer asociado un signo de Lhermitte por lesión secundaria de los cordones posteriores en la médula. Se manifiesta por sensación eléctrica raquídea y en extremidades que se desencadena con la flexión cervical.

Si la clínica es leve, puede continuarse con el tratamiento pero si es severa, debe plantearse la suspensión del mismo. Cuando se suspende, hasta en el 30% de los casos la clínica puede empeorar durante unos meses (fenómeno de "arrastre"). En la mayoría de los casos mejora a largo plazo pero la recuperación suele ser incompleta.

Se han ensayado diferentes tratamientos preventivos, como la amifostina, vitamina E, etc. En un metaanálisis ninguno demostró eficacia (18) pero un estudio reciente apoya el uso preventivo de vitamina E a dosis de 400 mg/d (19).

### **3.1.4.1.2. Ototoxicidad**

Se genera por alteraciones en el órgano de Corti. Se objetiva pérdida de audición en prácticamente todos los pacientes, aunque clínicamente se manifiesta en el 20%. Son frecuentes los acúfenos, generalmente transitorios y la hipofunción vestibular crónica. El vértigo agudo es raro. Se han propuesto como factores de riesgo: dosis de cisplatino, radioterapia previa, otros ototóxicos, edad (infantil o avanzada) y diversos polimorfismos genéticos que están aún en estudio. No hay fármacos neuroprotectores eficaces (20).

### **3.1.4.2. Oxaliplatino**

Es un derivado del platino que es utilizado en carcinoma colorrectal y gástrico. La neuropatía periférica es la toxicidad más frecuente y limitante de dosis de este fármaco (21). Se distinguen dos tipos: aguda y acumulativa tardía.

La forma aguda aparece entre minutos y 7 días post-administración del tratamiento. Se caracteriza por parestesias dolorosas distales, en dedos de manos y pies, y periorales inducidas por el frío, de minutos a horas de duración. Pueden asociar disestesias faringolaríngeas, con estridor y disnea, por lo que es muy importante evitar que el paciente ingiera alimentos o líquidos fríos durante la semana posterior al tratamiento. Con menos frecuencia aparecen otros síntomas motores como rigidez mandibular, calambres y dificultad para la relajación tras la contracción muscular; similar a lo que ocurre en la neuromiotonía. Depende de la velocidad de administración: es menos frecuente con pautas lentas de hasta 6 horas. Se ha relacionado con hiperexcitabilidad del nervio secundaria al bloqueo de canales voltaje-dependientes de sodio por el oxalato. Con dosis repetidas es menos frecuente probablemente por el desarrollo de toxicidad crónica que, al lesionarlos, insensibilizaría estos canales del sodio (22).

La polineuropatía crónica es la toxicidad limitante de dosis más importante. Se relaciona, fundamentalmente con la dosis total acumulada, en torno a los 700-800 mg/m<sup>2</sup>. Se aconseja valorar a los pacientes tras cuatro meses con un régimen de 85 mg/m<sup>2</sup> quincenal (680 mg/m<sup>2</sup>) (23). El

cuadro clínico es similar al de la neuropatía por cisplatino pero más leve en general y reversible después de unos cinco meses, salvo en algunos pacientes con dosis superiores a  $1 \text{ g/m}^2$ .

Para prevenir tanto el cuadro agudo como el crónico, se ha propuesto la infusión de calcio y magnesio junto al oxaliplatino (24). Parece ser eficaz, sin efectos secundarios y no reduce significativamente la eficacia del fármaco.

#### 3.1.4.3. Taxanos y epotilonas

Actúan sobre los microtúbulos al estabilizarlos, impidiendo la formación del huso mitótico e interfiriendo con el flujo axónico. Los principales taxanos son el paclitaxel y el docetaxel, muy utilizados en cáncer de pulmón, mama, ovario, cabeza y cuello. La polineuropatía, que es más frecuente y grave con paclitaxel, es el principal problema limitante de dosis. Las epotilonas son fármacos antimicrotúbulo que comparten mecanismo de acción con los taxanos. La ixabepilona se emplea en cáncer de mama y produce una polineuropatía sensitiva similar a la de los taxanos (25).

La polineuropatía por paclitaxel depende de la dosis acumulada (en más del 60% de los pacientes aparece tras una dosis acumulada de  $250 \text{ mg/m}^2$ ), régimen de tratamiento, dosis por ciclo, asociación de otros fármacos (cisplatino) y comorbilidades como diabetes o etilismo. Lo más frecuente es una polineuropatía sensitiva axonal con parestesias dolorosas distales ascendentes de predominio en miembros inferiores y pérdida de reflejos. Se afecta la sensibilidad dolorosa y termoalgésica (fibra fina). En algunos pacientes con dosis altas o cisplatino asociado, aparece una neuropatía sensitiva difusa con dolor distal e inestabilidad de la marcha y, en la exploración, alteración de todas las modalidades sensitivas en miembros superiores e inferiores. Son menos frecuentes las neuropatías motoras de predominio proximal o las autonómicas, especialmente en pacientes con comorbilidades (diabetes...). También se han visto artromialgias transitorias días después de altas dosis sin datos de miopatía.

Se han planteado estrategias preventivas, especialmente referentes al régimen y dosis de administración. Si la toxicidad es grave debe suspen-

derse. En la mayoría de los casos mejora de forma lenta (6-8 meses). Se han descrito casos de mejoría a pesar de continuar administrándose y, por el contrario, otros en los que ha progresado a pesar de la suspensión del fármaco (fenómeno de “arrastré”).

El paclitaxel, unido a albúmina, se ha asociado a encefalopatía transitoria (26).

#### **3.1.4.4. Alcaloides de la vinca**

La vincristina es el fármaco más utilizado de este grupo. Otros son vinblastina, vindesina y vinorelbina. Se usan fundamentalmente en neoplasias hematológicas; la vinorelbina está indicada en carcinoma de mama, pulmón y próstata. Su toxicidad principal es la polineuropatía por lesión de los microtúbulos por mecanismos distintos a los taxanos, interfiriendo en el transporte axonal.

La vincristina es el fármaco de mayor toxicidad dentro de este grupo. Produce una neuropatía axonal en todos los pacientes. Es más severa según la dosis acumulada y la existencia de comorbilidad como neuropatía diabética o alcohólica (27). Aparece varias semanas después del inicio del tratamiento pero se han descrito casos después de la primera dosis. Es sensitivo-motora de predominio sensitivo (termoalgésica), distal, más severa en miembros inferiores. Presentan parestesias distales, calambres, abolición de reflejos (primero aquíleos) y paresia de peroneos (pie caído). En un 30% de los casos hay alteraciones autonómicas (dolor abdominal cólico, estreñimiento, más raramente impotencia, hipotensión postural, etc.). Si la clínica es leve, puede continuarse con el tratamiento. Cuando se suspende, suele producirse una mejoría lenta en meses.

Con menos frecuencia se han descrito: neuropatías craneales focales, sobre todo del oculomotor común (III), mononeuritis múltiple, polineuropatía axonal aguda que simula un síndrome de Guillain-Barre o hiponatremia por SIADH, con cuadro confusional.

#### **3.1.4.5. Metotrexato**

Es un antimetabolito que se utiliza fundamentalmente en neoplasias

hematológicas y sarcomas. Por vía intratecal se emplea para la carcinomatosis y linfomatosis meníngea. La toxicidad depende de las dosis y la vía de administración. La patogenia no es bien conocida, probablemente por alteración en el metabolismo del ácido fólico.

Se describen alteraciones a distintos niveles, destacando:

**-Meningitis aséptica:** es la complicación más frecuente de la administración intratecal (10%). El tratamiento previo con esteroides reduce su incidencia. Se manifiesta, horas después de la punción, con cefalea, vómitos, rigidez de nuca e incluso disminución del nivel de conciencia. El líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis linfocitaria. Suele autolimitarse en 72 horas. En ocasiones puede asociar una radiculitis (28).

**-Mielitis transversa (29):** es una complicación infrecuente de la administración intratecal, generalmente tras dosis repetidas y en pacientes que además reciben radioterapia. Los pacientes desarrollan de forma aguda paraplejía, alteración de todas las modalidades sensitivas por debajo de un nivel y afectación esfinteriana. La recuperación es variable.

**-Encefalopatía aguda y subaguda:** generalmente ocurre tras la administración intraventricular o intravenosa a altas dosis. Los pacientes presentan un cuadro confusional con crisis comiciales horas después de la administración del fármaco (30). El cuadro subagudo se manifiesta por episodios fluctuantes, transitorios, de focalidad y confusión en la semana posterior a su administración.

**-Encefalopatía crónica:** la leucoencefalopatía es la complicación tardía (meses o años después) más importante. Es más frecuente tras radioterapia y en pacientes ancianos, especialmente si presentan algún grado de patología cerebrovascular previo. La clínica es variable, desde alteración de la capacidad de aprendizaje hasta una demencia severa de predominio subcortical con focalidad (ataxia, paresia, crisis...). Muchos pacientes se estabilizan o pueden mejorar, pero hay casos con curso progresivo e incluso fatal. La resonancia muestra atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca. Es más frecuente en edades extremas.



### 3.1.4.6. Ifosfamida

Es un agente alquilante utilizado en sarcomas y linfomas. Puede producir en el 10-20% de los casos una encefalopatía aguda. Es más frecuente a altas dosis, con cisplatino y con enfermedad renal. Se desarrolla entre horas y días después de la administración y puede resolverse en días. Parece relacionada con la acumulación de cloracetaldehído. El tratamiento es con tiamina o azul de metileno, aunque habitualmente se resuelve espontáneamente (31).

### 3.1.4.7. Fluoropirimidinas

El 5-fluorouracilo es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN. Se emplea en esquemas combinados, sobre todo en cáncer de colon y mama. De forma infrecuente pero típica produce un síndrome pancerebeloso (ataxia de tronco y extremidades, nistagmo, disartria...) que obliga a suspenderlo. Se ha descrito también una encefalopatía hiperamonémica (32). Cuando se administra con levamisol puede producir un cuadro desmielinizante multifocal de predominio periventricular con clínica variable que incluye ataxia y disartria. Este cuadro multifocal mejora con corticoides y al retirar el tratamiento (33).

### 4.1.4.8. Citarabina

Análogo pirimidínico utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y meningitis carcinomatosas. Puede administrarse de forma intravenosa o intratecal; la forma liposomal permite niveles en líquido cefalorraquídeo durante dos semanas y, por tanto, menor frecuencia de infusiones.

La administración intratecal produce cefaleas con frecuencia. Además se han descrito meningitis aséptica, polirradiculopatía lumbosacra y menos frecuentemente mielitis transversa, entre otras complicaciones (34). La administración intravenosa se ha asociado a un síndrome pancerebeloso agudo.

#### 3.1.4.9. Nelarabina y clofarabina

Análogos de la purina, empleados en neoplasias hematológicas (35). La nelarabina se asocia con toxicidad neurológica severa en más del 20% de los casos, fundamentalmente polineuropatía periférica y cefalea y cuadros confusionales. La clofarabina es mucho menos tóxica y se relaciona con cefaleas.

#### 3.1.4.10. Talidomida

Inhibe la angiogénesis y se emplea en mielomas fundamentalmente. Su toxicidad más importante es una polineuropatía axonal sensitivo-motora distal, con parestesias dolorosas. Depende fundamentalmente de la dosis total acumulada (por encima de 20 g). Es sólo parcialmente reversible. Asocia síntomas autonómicos (estreñimiento). Otros efectos frecuentes son la somnolencia y el temblor (36).

#### 3.1.4.11. Bortezomib

Es un inhibidor del proteosoma empleado en tratamiento de mieloma. La polineuropatía es la toxicidad limitante de dosis. Su severidad depende de la dosis, del esquema de administración (menor si se da un ciclo semanal que en dos ciclos semanales), de si se trata de enfermedad recurrente (hasta un 30% de casos severos) y de si el paciente tiene una neuropatía de base. Es una neuropatía sensitiva axonal de fibra fina, dolorosa, distal en dedos de manos y pies. Aparece con los primeros ciclos, se estabiliza a partir del quinto y después puede mejorar. Se ha descrito una neuropatía sensitivo-motora inmunomediada, que podría responder a inmunoterapia. Si la toxicidad es severa debe suspenderse, pero en casos más leves se recomienda reducir la dosis (37).

#### 3.1.4.12. Nitrosureas

Son agentes alquilantes liposolubles que pasan bien la barrera hemoencefálica y se utilizan en el tratamiento de tumores cerebrales, melanoma y linfomas. Los más importantes son carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). La carmustina intraarterial puede producir alteración visual, cefalea, mareo y raramente cuadros confusionales. La toxicidad es mayor

si se asocia con radioterapia. En tumores cerebrales se implanta carmustina en la cavidad tumoral, lo que se ha asociado con edema cerebral (38).

### **3.1.4.13. Temozolomida**

Empleado en el tratamiento del glioblastoma con radioterapia. Aumenta la frecuencia de pseudoprogresión tumoral por radionecrosis, que puede producir efecto de masa (39).

### **3.1.4.14. Antiangiogénicos: bevacizumab, sunitinib y sorafenib**

Actúan inhibiendo la señalización VEGF. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal y sunitinib y sorafenib son inhibidores de receptores de la tiroisiquinasa. Se emplean en numerosos tumores, incluyendo los gliomas. Todos producen hipertensión, pudiendo dar lugar a un síndrome de encefalopatía posterior reversible con síntomas variables que pueden incluir confusión, focalidad, ceguera y lesiones de sustancia blanca en territorio posterior (40). Se ha descrito un aumento de hemorragias cerebrales, pero podría tratarse de una falsa estimación (41).

## **3.1.5. MANEJO Y TRATAMIENTO**

Se han publicado muchas revisiones recientes del tema (3, 5, 42, 43). El manejo se sintetiza en la figura 1 (modificado de Kaley, et al.) (42). El primer paso es establecer si el paciente presenta una complicación de la quimioterapia o tiene otro proceso potencialmente tratable. La base es la evaluación clínica:

-En la anamnesis es fundamental insistir en los fármacos, dosis acumuladas, pautas de administración, su relación temporal con el inicio de los síntomas y las alteraciones funcionales que produce la toxicidad.

-La exploración nos permite establecer correctamente la focalidad del paciente y la severidad del cuadro (especificar grado según escalas como la CTCEAE (44).

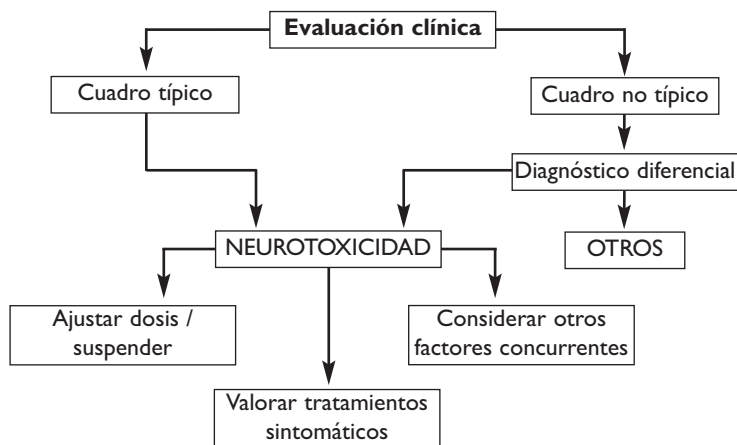


Figura 1. Manejo del paciente con posible toxicidad por quimioterapia.

Esto nos permite establecer si el paciente presenta un cuadro típico o no. Dos ejemplos:

-Un paciente en tratamiento con cisplatino que tras varios ciclos comienza con un cuadro progresivo de parestesias distales e inestabilidad y que en la exploración tiene reflejos abolidos, alteración de la sensibilidad vibratoria con fuerza y sensibilidad dolorosa normal. Este es un cuadro característico de neuropatía sensitiva por cisplatino. Se puede asumir la neurotoxicidad como primera opción.

-Un paciente con linfoma tratado con metrotexato que desarrolla un cuadro confusional días después de su administración a altas dosis. Puede ser una complicación subaguda del fármaco pero el cuadro no es específico. Hay que pensar otras posibilidades potencialmente tratables: infección del sistema nervioso, invasión leptomeníngea, alteraciones metabólicas... Antes de asumir neurotoxicidad por quimioterápicos, hay que hacer un estudio exhaustivo dirigido a descartar otras causas.

Cuando se establece que un paciente presenta una complicación de la quimioterapia, lo fundamental es tener en cuenta que no hay tratamiento eficaz y que la única medida es suspender o modificar la pauta de administración del fármaco, en función de la severidad clínica, la situación del paciente y las recomendaciones específicas del medicamento. En general, un paciente con toxicidad leve no precisa suspender el tratamiento pero sí una vigilancia más estrecha para controlar la aparición de síntomas más severos. Además, hay que buscar otras causas que puedan contribuir a la clínica del paciente y valorar tratamientos sintomáticos.

### 3.1.5.1. Medidas preventivas

La ausencia de un tratamiento eficaz obliga a reconocer las complicaciones a tiempo para modificar la quimioterapia y prevenir que se instauran secuelas irreversibles. Algunas claves son:

- Reconocer pacientes con más riesgo: edad extrema (infantil, ancianos); enfermedad avanzada; mal estado nutricional; alteraciones metabólicas (otros fármacos, nefropatía, hepatopatía...); alteración neurológica previa (demencia, lesiones vasculares, neuropatía periférica...); radioterapia o quimioterapias previas o concomitantes.

- Monitorización neurológica sistemática. Preguntar tanto por síntomas habituales (parestesias) como por otros menos frecuentes pero característicos (por ejemplo, estreñimiento como manifestación de disfunción autonómica por vincristina). Exploración dirigida: cognitiva en pacientes en riesgo de patología central; reflejos y sensibilidad vibratoria en pacientes con riesgo de polineuropatía.

- Controlar dosis acumuladas, frecuencia y vía de administración recomendadas para cada fármaco. Tener en cuenta el orden en terapias combinadas. Por ejemplo, la ifosfamida debe administrarse antes que el cisplatino para reducir el riesgo de encefalopatía (45). Emplear estrategias de descanso en la administración de un fármaco durante unos meses, como el *stop and go* en oxaliplatino en la terapia combinada del cáncer de colon (46).

### 3.1.5.2. Fármacos neuroprotectores

Pretenden proteger al sistema nervioso (característicamente al nervio) del efecto tóxico del quimioterápico. Hasta la fecha ninguno ha demostrado ser eficaz. Ejemplos:

-El calcio y magnesio en la neuropatía por oxaliplatino.

-La vitamina E con dosis de hasta 600 mg diarios, especialmente en cisplatino.

-La amifostina, tiosfato orgánico que protege donando un grupo tiol selectivamente en tejido sano, ensayada en cisplatino y paclitaxel.

-El glutatión evitaría la acumulación de platino en el ganglio raquídeo.

-La glutamina, ensayada en taxanos, participa en la síntesis de glutatión y puede aumentar los niveles de factor de crecimiento nervioso.

-Otros: factor inhibitorio de la leucemia humana recombinante y otras citoquinas, factores de crecimiento, ácido alfa-lipoico, ORG 2.766 (análogo sintético de la corticotropina), dietilditiocarbamato, Goshaginkyan, carbamacepina y oxcarbacepina, nimodipino, etc.

### 3.1.5.3. Fármacos para tratamiento sintomático

Dirigidos específicamente a síntomas (anticomiciales, sedantes...). En la neuropatía periférica, se emplean antidepresivos tricíclicos, gabapentina, lamotrigina, otros anticomiciales, opioides, etc.

## 3.1.6. CONCLUSIONES

Las complicaciones neurológicas de la quimioterapia son frecuentes, pueden dejar secuelas irreversibles y no tienen tratamiento, salvo la modificación de su pauta de administración o su retirada.

No se sabe con fiabilidad qué pacientes desarrollarán neurotoxicidad aunque se han identificado algunos factores generales de riesgo.

El diagnóstico se fundamenta en: historia de exposición, relación temporal, focalidad concreta, grado de severidad y exclusión de otras causas potencialmente tratables.

La única prevención eficaz es mantener un alto grado de sospecha, la monitorización estrecha del paciente y una adecuada planificación del tratamiento.

Se están haciendo muchos esfuerzos dirigidos a desarrollar fármacos neuroprotectores aunque hasta el momento ninguno haya sido eficaz.

Algunas recomendaciones de trabajo útiles podrían ser:

1. Establecer protocolos de monitorización preventiva. Deberían ser aplicables (rápidos y fáciles) y sensibles y estar dirigidos a la complicación específica del fármaco empleado. Por ejemplo, en pacientes con cisplatino, cuestionarios dirigidos y exploración sistemática de reflejos y sensibilidad vibratoria.
2. Identificar pacientes de riesgo de neurotoxicidad para un seguimiento más estrecho o para considerar ajuste de dosis o cambios de tratamiento. Por ejemplo, ancianos, diabéticos, alcohólicos... tienen más riesgo de polineuropatía por quimioterápicos.
3. Participar en ensayos multicéntricos sobre factores de riesgo (polimorfismos genéticos...) y tratamientos preventivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 Oct;6(10):596-603.
2. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006;5(7):22.

### 3.1. Complicaciones derivadas de la quimioterapia

- Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010 Feb;12(2):81-91.
- Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep* 2010 Jan;12(1):50-9.
- Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon J, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009 Nov 7;374(9701):1639-51.
- Starakis I, Koutras A, Mazokopakis EE. Drug-Induced Thromboembolic Events in Patients with Malignancy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2010; Apr 19.
- Marinella MA, Markert RJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs. *Intern Med J* 2009 Dec;39(12):826-34.
- Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer. *Curr Oncol Rep* 2008 Jan;10(1):86-91.
- Tuma R, DeAngelis LM. Altered mental status in patients with cancer. *Arch Neurol* 2000; 57:1727-1731.
- Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008 Dec;13(12):1285-95.
- Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, Gatz M. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jun 1;97(11):854-6.
- Jackson G. Chemobrain - a psychotropic drug phenomenon? *Med Hypoth* 2008; 70:572-577.
- Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008 Apr;19(4):623-9.
- Hanila MJ, Winqvist S, Lanning M, Bloigu R, Harila-Saari AH. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009 Aug;53(2):156-61.
- Krøner Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, Rørth M, Krarup C. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain* 2007; Apr;130(Pt 4):1076-88.
- McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther* 2009 Jan;8(1):10-6.
- van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990 Oct 15;66(8):1697-702.
- Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD005228.
- Pace A, Giannarelli D, Galì E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, Pozzi A, Silvani A, Gaviani P, Scaioli V, Jandolo B, Bove L, Cognetti F. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010 Mar 2;74(9):762-6.
- Rybak LP, Mukherjee D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med* 2009 Nov;219(3):177-86.



21. Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother* 2005 Jan;39(1):128-35.
22. Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve function associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2009 Mar 10;27(8):1243-9.
23. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. *Semin Oncol* 2002; Oct 29(5 Suppl 15):11-20.
24. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010 Mar;24(3):289-92.
25. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006 Apr 1;24(10):1633-42.
26. Rook J, Rosser T, Fangusaro J, Finlay J. Acute transient encephalopathy following paclitaxel treatment in an adolescent with a recurrent suprasellar germinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Mar;50(3):699-700.
27. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkuppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 1993 Jan;15(1):23-7.
28. Graus F. Acute meningospinal syndromes: acute myelopathy and radiculopathy. In: Hildebrandt J, ed. *Neurological adverse reactions to anticancer drugs*. Berlin: Springer 1990; 87-92.
29. Bay A, Oner AF, Etilik O, Yilmaz C, Caksen H. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: report of six cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005 May;27(5):270-2.
30. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rivera GK, Thompson SJ, Evans WE, Pui CH. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998 Aug;12(8):1176-81.
31. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005 Jun;28(3):277-80.
32. Kikuta S, Asakage T, Nakao K, Sugawara M, Kubota A. The aggravating factors of hyperammonemia related to 5-fluorouracil infusion-a report of two cases. *Auris Nasus Larynx* 2008 Jun;35(2):295-9.
33. Murray CL, Ford WJ, Swenson KK, Heros D, Sperduto PW. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy after fluorouracil and levamisole therapy for colon cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997 Sep;18(8):1591-2.
34. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Ravandi F, Cabanillas M, Thomas DA. Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007 Apr 15;109(8):3214-8.
35. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2009 Jul;4(3):148-56.
36. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Plasmati R, Cangini D, Tacchetti P, Perrone G, Pastorelli F, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Neurological toxicity of long-term (>1 yr) thalidomide therapy in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2005 Mar;74(3):212-6.
37. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Siegel DS, Irwin D, Schuster M, Srkalovic G, Alexanian R, Rajkumar SV, Limentani S, Alsina M, Orlowski RZ, Najarian K, Esseltine D, Anderson KC, Amato AA. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006 Jul 1; 24(19):3113-20.

### 3.1. Complicaciones derivadas de la quimioterapia

38. Darakchiev BJ, Albright RE, Breneman JC, Warnick RE. Safety and efficacy of permanent iodine-125 seed implants and carmustine wafers in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008 Feb;108(2):236-42.
39. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008 Jul 15;113(2):405-10.
40. Ozcan C, Wong SJ, Hari P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006;354:980-982.
41. Carden CP, Larkin JM, Rosenthal MA. What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro Oncol* 2008 Aug;10(4):624-30.
42. Kaley TJ, Deangelis LM. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J Haematol* 2009 Apr;145(1):3-14.
43. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008 Jul;44(11):1507-15.
44. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Effects version 3.0 (CTCAE), disponible en [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
45. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, Singh B, Dodge RK. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1990 Aug;8(8):1399-401.
46. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, Carola E, Mabro M, Artru P, Louvet C, de Gramont A. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004 Aug;15(8):1210-4.

## 3.2. COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA RADIOTERAPIA

Juan Manuel Sepúlveda y Álvaro Sánchez Ferro

### 3.2.1. INTRODUCCIÓN

La radioterapia produce distintos cuadros clínicos neurológicos debido a sus efectos nocivos sobre neuronas, sustancia blanca y vasos sanguíneos. Inicialmente la radiación produce ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE) y activa fenómenos inflamatorios, pero posteriormente produce daño en los oligodendrocitos, que producen mielina, y a más largo plazo altera la diferenciación de células *stem* del hipocampo. Mientras que los cambios inflamatorios y de la BHE conducen a la generación de edema e incluso necrosis, las alteraciones en los oligodendrocitos producen desmielinización. Por otro lado la disminución en la neurogénesis puede llevar a un deterioro cognitivo tardío.

La neurotoxicidad inducida por radioterapia se divide en *efectos agudos*, que ocurren durante la aplicación de la radiación o en las semanas posteriores, *efectos retardados precoces* que aparecen entre los 2 y los 4 meses tras el fin del tratamiento y *efectos tardíos* que aparecen después de los 4 meses. Los efectos tardíos que aparecen incluso años después del tratamiento, como el deterioro cognitivo y los trastornos de la marcha, han sido pobremente estudiados. Muchos de los pacientes que han recibido RT craneal tienen una esperanza de vida limitada y, además, estos problemas neurológicos son complejos y de difícil diagnóstico. Se desconoce la incidencia real de estos trastornos tardíos y en qué grado afectan a la calidad de vida y desarrollo personal de los pacientes. Estas cuestiones son especialmente relevantes una vez que, con los nuevos tratamientos, aumenta el número de largos supervivientes y las remisiones prolongadas. La diferenciación entre toxicidades agudas y tardías es

importante puesto que las primeras son generalmente reversibles pero las tardías suelen ser crónicas y progresivas.

En las tablas I y II se muestran las escalas de toxicidad aguda y retardada establecidos por The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Sin embargo, dichas escalas son insuficientes. Son poco concisas y no incluyen las alteraciones neurocognitivas como pérdida de memoria, disfunción ejecutiva, disfasias o apraxias. Los futuros ensayos clínicos que estudien el papel de la radioterapia en tumores cerebrales deberán ser más estrictos a la hora de realizar evaluaciones cognitivas a corto y largo plazo.

**Tabla I**

**Grados de toxicidad aguda de la radiación sobre el Sistema Nervioso Central ([www.rtog.org/members/toxicity/acute.html](http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html))**

<b>Grado I</b>	Toxicidad que no causa problemas funcionales, sólo hallazgos neurológicos menores No se requiere medicación
<b>Grado II</b>	Alteraciones neurológicas suficientes como para limitar las actividades habituales Se requiere tratamiento farmacológico (esteroides o anticomiciales)
<b>Grado III</b>	Alteraciones neurológicas que requieren hospitalización
<b>Grado IV</b>	Alteraciones neurológicas graves como paresias, bajo nivel de conciencia o crisis comiciales de difícil control (más de tres crisis por semana a pesar de la medicación) Requiere hospitalización
<b>Grado V</b>	Toxicidad que causa el fallecimiento

**Tabla II**

**Grados de toxicidad tardía de la radiación sobre el Sistema Nervioso Central ([www.rtog.org/members/toxicity/late.html](http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html))**

<b>Grado I</b>	Cefalea leve, letargia
<b>Grado II</b>	Cefalea moderada, letargia importante
<b>Grado III</b>	Cefalea importante, alteración neurológica importante (pérdida de fuerza, discinesia)
<b>Grado IV</b>	Crisis, coma, paresia completa
<b>Grado V</b>	Toxicidad que causa el fallecimiento

Los factores que favorecen el desarrollo de neurotoxicidad inducida por radioterapia son: volumen de tejido cerebral irradiado, dosis total de irradiación, fraccionamiento, edad (los menores de 5 años y los ancianos tienen mayor riesgo) y el uso de quimioterapia concurrente. Además, el comportamiento y localización del tumor subyacente puede producir múltiples alteraciones neurológicas, haciendo difícil diferenciar el daño inducido por la radioterapia del causado por la propia enfermedad.

## **3.2.2. NEUROTOXICIDAD AGUDA POR RADIOTERAPIA CRANEAL**

### **3.2.2.1. Encefalopatía aguda**

El riesgo de encefalopatía aguda ocurre cuando se administran fracciones  $>3$  Gy a grandes áreas de parénquima cerebral en pacientes con aumento previo de la presión intracraneal. El cuadro se genera por una disrupción extensa de la BHE con edema cerebral y aumento de la presión intracraneal.

Se caracteriza clínicamente por cefalea intensa, náuseas, empeoramiento de la focalidad neurológica, somnolencia y fiebre. Si la presión intracraneal no se controla, puede ocurrir una herniación trastentorial que puede llevar incluso al fallecimiento del enfermo (1).

En los últimos años, la encefalopatía aguda por RT es infrecuente gracias a la optimización de las dosis totales y fraccionamiento. Actualmente, para evitar esta complicación, la radioterapia holocraneal se administra en fracciones de 3 ó menos Gy. Los corticoides a altas dosis constituyen el tratamiento de elección una vez que se ha desencadenado este cuadro. Sin embargo, estos fármacos no están indicados durante la radioterapia como profilaxis.

### **3.2.2.2. Edema cerebral**

Es frecuente la existencia de un empeoramiento de los síntomas neurológicos durante la administración de la radioterapia como consecuencia de un edema cerebral moderado y transitorio (2). En este caso, los corticoides pueden estabilizar la barrera hematoencefálica y mejorar los

síntomas. El tratamiento consiste en dexametasona a dosis de entre 8 y 16 mg/día, con reducción posterior según la respuesta y evolución.

### **3.2.3. NEUROTOXICIDAD RETARDADA PRECOZ POR RADIOTERAPIA CRANEAL**

#### **3.2.3.1. Pseudoprogresión tumoral**

Se caracteriza por la aparición de captación de contraste en las pruebas de neuroimagen, sin que existan cambios en la biología del tumor. Estas alteraciones se pueden asociar a un empeoramiento de la focalidad neurológica con cefalea y crisis en los formas graves. El tratamiento en el caso de aparición de síntomas consiste en la administración de corticoides, aunque en algunos casos, con grave empeoramiento neurológico, puede ser necesario una resección quirúrgica de la lesión. En general, la captación de contraste desaparece progresivamente a lo largo de los siguientes meses si no existe una verdadera progresión tumoral en la zona.

La pseudoprogresión tumoral es un problema importante en la evaluación de la eficacia de los fármacos antitumorales utilizados en glioblastomas. En este sentido, el nuevo sistema de evaluación de la respuesta (RANO) recomienda que pacientes con glioblastoma recurrente no se incluyan en ensayos clínicos antes de que transcurran tres meses desde el fin de la radioterapia con el objetivo de evitar falsas respuestas al resolverse la captación de contraste (3).

A efectos prácticos, la actuación recomendada, cuando aparece un aumento de la captación de contraste en la zona radiada durante los primeros tres meses postradioterapia, es continuar el tratamiento con temozolomida y repetir la RM craneal en 4-6 semanas.

#### **3.2.3.2. Síndrome de hipersomnolencia asociada a radioterapia**

Se caracteriza por somnolencia importante asociada a otros síntomas de hipertensión intracraneal (4). Este cuadro es más frecuente en niños y puede asociarse a un empeoramiento del cuadro focal neurológico.

Aunque en adultos es frecuente encontrar astenia y cierta somnolencia después de la irradiación, es poco habitual que se desarrolle un cuadro grave con disminución del nivel de conciencia y náuseas. El cuadro suele resolverse espontáneamente en dos o tres semanas, siendo los corticoides útiles en reducir la gravedad y duración del cuadro.

#### 3.2.3.3. Focalidad neurológica transitoria

Algunos pacientes sufren un empeoramiento transitorio de la focalidad neurológica, que puede asociar cefalea, sin que exista un aumento del tamaño tumoral. Este fenómeno está causado por una combinación de edema y desmielinización. En ocasiones también pueden surgir fallos de memoria que no conllevan un defecto cognitivo a largo plazo.

### 3.2.4. NEUROTOXICIDAD TARDÍA POR RADIOTERAPIA CRANEAL

El daño cerebral inducido por la radioterapia puede ocurrir en un periodo muy variable de tiempo. La incidencia de este tipo de neurotoxicidad no está bien definida debido a la variabilidad en su definición y a la falta de correctas evaluaciones neurocognitivas en los estudios sobre radioterapia craneal. En una revisión publicada en 1994 se encontró una encefalopatía clínicamente definida en 92 de 748 pacientes tratados con radioterapia craneal (5).

El riesgo de desarrollar una encefalopatía retardada grave tras irradiación holocraneal se encuentra entre el 1,9 y el 5,1% (6). Sin embargo, el riesgo de encefalopatía tardía en los pacientes tratados por un linfoma cerebral primario es más elevado, especialmente en aquellos que recibieron metotrexato.

#### 3.2.4.1. Radionecrosis

La necrosis por radiación es una complicación grave que aparece típicamente entre el año y los tres años después del tratamiento. Sin embargo, puede desarrollarse pocos meses tras él, especialmente si la radioterapia se administró concurrente con quimioterapia. La radionecrosis es un fenómeno muy cercano a la pseudoprogresión tumoral con unos

mecanismos fisiopatológicos semejantes: disrupción de la barrera hema-toencefálica, fenómenos inflamatorios, necrosis coagulativa y desmielinización del parénquima cerebral (7).

En cuanto a la clínica, la radionecrosis se caracteriza por el empeoramiento de la focalidad neurológica previa, cefalea y, en el caso de severo efecto de masa, síndrome de hipertensión intracraneal.

La necrosis postradioterapia aparece generalmente en zonas adyacentes a la localización tumoral original que es el lugar que mayor dosis recibe en el tratamiento. Es poco frecuente encontrar radionecrosis en zonas de parénquima sano que recibieron radiación. Sin embargo, es típica la aparición de radionecrosis en zonas mediales de los lóbulos temporales tras el tratamiento del carcinoma nasofaríngeo.

La radionecrosis es poco frecuente con dosis menores a 60 Gy administradas con fraccionamiento convencional. Sin embargo, dosis mayores, fracciones diferentes de las habituales o la administración concomitante de quimioterapia aumentan significativamente el riesgo.

Al igual que con la pseudoprogresión tumoral, la radionecrosis puede ser muy difícil de diferenciar de un recrecimiento tumoral. La RM de perfusión muestra un aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo en caso de tumor pero su sensibilidad y especificidad no es muy alta. Sólo se consigue determinar el diagnóstico mediante una resección tumoral con estudio histológico. En caso de radionecrosis la evolución posterior suele ser buena, mientras que en el caso de una recidiva se desarrolla un empeoramiento clínico y radiológico.

En los casos en que exista un importante deterioro clínico puede ser necesaria la descompresión quirúrgica. Los corticosteroides pueden mejorar los síntomas rápidamente e incluso favorecen la resolución del cuadro clínico. En recientes publicaciones se ha sugerido que bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento vaso- endotelial, es eficaz en el control de la radionecrosis (8).



### 3.2.4.3. Encefalopatía tardía postradioterapia

Se caracteriza clínicamente por el desarrollo progresivo de inatención, pérdida de memoria, apatía y, en los casos graves, apraxia de la marcha, incontinencia urinaria e incluso piramidalismo (9). Los estudios neurocognitivos encuentran, en los pacientes tratados con radioterapia craneal, fallos en la velocidad de procesamiento de la información, en la atención, en la capacidad de aprendizaje, en la memoria y en las funciones ejecutivas. Los problemas cognitivos pueden progresar al cabo de meses o años, siendo necesaria la atención continua de estos pacientes.

A nivel radiológico se detecta atrofia cerebral, cambios en la sustancia blanca (leucoencefalopatía) y dilatación ventricular que puede ser desproporcionada al grado de atrofia. A nivel histológico se ha descrito tanto pérdida difusa de mielina y axones en sustancia blanca como espongiosis y microvacuolas (10).

El tratamiento de las alteraciones cognitivas asociadas a la radioterapia se basa fundamentalmente en estudios no controlados. Se ha estudiado el tratamiento con oxígeno hiperbárico con eficacia limitada (11). Un estudio publicado en 1998 encontró que el metilfenidato mejora significativamente la capacidad cognitiva de estos pacientes aunque no se han publicado nuevos ensayos corroborando estos hallazgos (12). Los inhibidores de la acetilcolinesteras, que son eficaces en la enfermedad de Alzheimer, pueden también mejorar la capacidad cognitiva, aunque se esperan los resultados de ensayos clínicos multicéntricos (13).

### 3.2.4.4. Leucoencefalopatía. Desmielinización de la sustancia blanca

La mayoría de los pacientes tratados con radioterapia craneal presentan alteraciones difusas en la sustancia blanca, especialmente si han recibido dosis mayores de 55 Gy (14). Lo más frecuente es que los pacientes se encuentren asintomáticos, aunque sí parece haber relación entre la gravedad de los síntomas y los hallazgos radiológicos. Los hallazgos clínicos más frecuentes son apraxia de la marcha, empobrecimiento del lenguaje, deterioro cognitivo e incluso demencia, es decir, los mismos que en la encefalopatía tardía postradioterapia.

### 3.2.4.5. Enfermedad cerebrovascular inducida por radioterapia

Los efectos tardíos de la radioterapia sobre el sistema nervioso también afectan a los vasos sanguíneos. La irradiación de la carótida en tumores del área otorrinolarinológica o en linfomas favorece la aterosclerosis de este vaso y con ello el riesgo de ictus aterotrombóticos (15). En los casos extremos, con oclusión progresiva de las carótidas, se puede presentar un cuadro grave con apariencia radiológica similar al síndrome Moya-Moya (caracterizado por oclusión de las principales arterias intracraneales con el desarrollo de una marcada red de vasos perforantes y que ocasiona cuadros deficitarios, principalmente por la mala suplencia arterial derivada de ello).

La radioterapia craneal favorece la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. De hecho, el riesgo de ictus después de la radioterapia craneal aumenta significativamente en pacientes que sobreviven más de cinco años después de haber recibido el tratamiento (16).

Otro efecto vascular de la radioterapia es el desarrollo de malformaciones venosas como cavernomas que pueden sangrar al cabo de los años (17).

### 3.2.4.6. Neuropatía óptica

La neuropatía óptica se presenta típicamente como una pérdida de visión bilateral, rápidamente progresiva, no dolorosa que comienza entre los 6 y los 24 meses después de la irradiación. Suele ser una neuropatía grave e irreversible, aunque es poco frecuente con dosis menores a 54 Gy al quiasma o a 56 Gy al nervio óptico. El riesgo puede aumentar cuando se usan mayores dosis por fracción (18).

### 3.2.4.7. Ototoxicidad

Los tinnitus y la pérdida de audición en el espectro de altas frecuencias son problemas agudos que ocurren durante la irradiación craneal. Estos síntomas se deben frecuentemente a una mucositis del oído medio con vasodilatación de la mucosa y edema de la trompa de Eustaquio. El cuadro se resuelve espontáneamente al cabo de unas semanas tras el fin

del tratamiento. Sin embargo, la pérdida de audición o los tinnitus que aparecen meses o años después de la radioterapia están causados por un daño neurosensorial y suelen ser irreversibles. Esta complicación más grave y tardía ocurre principalmente en tumores nasofaríngeos y neoplasias de la fosa posterior, especialmente meduloblastomas (19, 20). El riesgo está en relación con la dosis recibida por la cóclea, el fraccionamiento, edad y uso concurrente de cisplatino.

#### 3.2.4.8. Tumores cerebrales radioinducidos

Después de la radiación craneal existe un aumento del riesgo de meningiomas, gliomas y tumores malignos de la vaina nerviosa. El riesgo de meningiomas y gliomas es proporcional a la dosis utilizada.

### 3.2.5. NEUROTOXICIDAD MEDULAR INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

Se han descrito múltiples síndromes de mielotoxicidad inducida por radioterapia que oscilan entre cuadros sensoriales autolimitados y mielopatías graves con importante pérdida de función motora.

#### 3.2.5.1. Neurotoxicidad medular temprana

No se ha descrito toxicidad medular durante la propia irradiación de la médula. Entre dos y seis meses después del tratamiento puede presentarse una mielopatía transitoria debida a la desmielinización de las columnas posteriores de la médula. Este cuadro se caracteriza por parestesias, disestesias y signo de Lhermittè (sensación de descarga eléctrica no dolorosa que se desencadena con la flexión del cuello). Estas alteraciones sensitivas son transitorias y su aparición no aumenta el riesgo de toxicidad medular grave tardía.

El cuadro sensorial desencadenado por neurotoxicidad espinal y especialmente el signo de Lhermitte plantea el diagnóstico diferencial con enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple, compresión medular por progresión tumoral, déficit de vitamina B12, neurotoxicidad por cisplatino o taxanos y estenosis del canal cervical.

El diagnóstico es de exclusión y si se realiza una RM espinal puede apreciarse hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo como único hallazgo. No existe un tratamiento etiológico específico pero pueden utilizarse fármacos como carbamacepina, gabapentina o pregabalina para mejorar los síntomas.

### 3.2.5.2. Neurotoxicidad tardía

El daño retardado medular por radioterapia se manifiesta por una mielopatía crónica progresiva y, menos frecuentemente, por una enfermedad de segunda motoneurona, una mielopatía hemorrágica por teleangiectasias o angiomas cavernosos.

La mielopatía progresiva es generalmente irreversible y sin tratamiento eficaz conocido. Inicialmente puede cursar con síntomas y signos sutiles como disminución en la sensibilidad a la temperatura que lentamente van sumando otros déficit como debilidad, incontinencia, hiperreflexia e incluso paraplejía. A nivel anatomopatológico se puede apreciar desmielinización con degeneración walleriana de los axones y necrosis fibrinoide de los vasos, aunque no existe una buena correlación entre los hallazgos patológicos y la gravedad clínica (21).

Ante un cuadro de mielopatía progresiva deben excluirse otros problemas como metástasis epidurales con compresión medular; metástasis intramedulares, carcinomatosis meníngea, síndromes paraneoplásicos, neurotoxicidad por quimioterapia, déficit de vitamina B12 o enfermedades desmielinizantes. La RM espinal contribuye a descartar muchas de estas enfermedades y puede mostrar hiperintensidad de señal en secuencias de TR largo y atrofia medular. El estudio del LCR muestra aumento de proteínas sin otras alteraciones, por lo que no es de mucha utilidad.

El estudio QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) que fue patrocinado por la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) y la American Association of Physicists in Medicine (AAPM) determinó que, usando un fraccionamiento convencional de 2 Gy/día e incluyendo toda la sección transversal de la médula en el campo, dosis totales de 50 Gy, 60 Gy y 69 Gy se

asocian con riesgos de mielopatía de 0,2, 6 y 50%, respectivamente. Con radioterapia estereotáxica a una porción de la médula espinal, el riesgo de mielopatía con una fracción simple de 13 Gy ó 20 Gy en tres fracciones, el riesgo es menor del 1%.

Existen informes aislados de pacientes con mielopatía progresiva postradioterapia que han mejorado con oxígeno hiperbárico (22) o anticoagulación (23), pero no existe un tratamiento estándar que pueda recomendarse.

Menos frecuente que la mielitis progresiva es la afectación aislada de la segunda motoneurona, que afecta a los territorios inferiores de la médula espinal. El cuadro aparece entre 2 y 25 años después de la radiación y se caracteriza por un cuadro lentamente progresivo de debilidad en miembros inferiores sin afectación sensitiva. La RM espinal puede detectar captación de contraste de las raíces nerviosas de la cauda equina y los estudios neuropatológicos muestran una vasculopatía de las raíces nerviosas con respeto de las motoneuronas. Tampoco existe un tratamiento eficaz de este cuadro.

La última complicación tardía de la radioterapia a nivel espinal es el sangrado medular secundario a la rotura de teleangiectasias o cavernomas radioinducidos (24). El sangrado puede ocurrir muchos años después del tratamiento y la gravedad depende de la extensión de la hemorragia.

## **3.2.6. NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR RADIOTERAPIA EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

Las alteraciones inducidas por la radiación sobre el Sistema Nervioso Periférico también pueden dividirse en agudas, retardadas precoces y retardadas tardías y afectan fundamentalmente a los plexos nerviosos y nervios craneales.

### **3.2.6.1. Plexopatía braquial**

Durante la fase de irradiación o en las semanas posteriores puede desarrollarse una plexopatía aguda transitoria cuando el campo de tra-

tamiento incluye el plexo braquial. Clínicamente se caracteriza por alteraciones sensitivas en los territorios C6-C8 que, en casos graves, asocian debilidad de instauración subaguda en bíceps y musculatura del hombro. Generalmente, el cuadro clínico se resuelve espontáneamente al cabo de varias semanas, aunque los corticoides pueden acortar el curso clínico.

La neurotoxicidad diferida-tardía sobre el plexo braquial es más grave por ser generalmente progresiva. Esta plexopatía aparece meses o años después de la irradiación axilar. La plexopatía braquial es más frecuente en mujeres con carcinoma de mama localizado que son tratadas con cirugía conservadora y radioterapia.

Los síntomas incluyen parestesias, disestesias, debilidad e hiporreflexia, generalmente sin dolor (25). El diagnóstico diferencial entre plexopatía radioinducida y recurrencia de tumor en la axila puede ser difícil. El desarrollo de un síndrome de Horner; la existencia de dolor; la afectación de zonas caudales del plexo braquial (C8,T1) y la aplicación de dosis menores de 60 Gy sugieren que la plexopatía es de origen tumoral. La RM del plexo es muy útil en el diagnóstico diferencial. En el caso de plexopatía por radioterapia aparece engrosamiento de las estructuras nerviosas con captación de contraste difusa sin masas focales. El EMG puede también ser útil: la detección de mioquimias es muy característica de la plexopatía por radioterapia y no de la infiltración tumoral del plexo.

No existe un tratamiento establecido para la plexopatía diferida. Existen casos publicados en que la anticoagulación mejoró el cuadro (26).

### 3.2.6.2. Plexopatía lumbosacra

Pacientes tratados con irradiación pélvica pueden desarrollar plexopatías lumbosacras caracterizadas por pérdida de fuerza, unilateral o bilateral, progresiva, además de hipoestesia en los territorios afectados, aunque el dolor es poco frecuente. La clínica progresa lentamente durante años después de haber recibido el tratamiento. En ocasiones, los déficit se estabilizan o incluso mejoran espontáneamente. En esta patología también se plantea el diagnóstico diferencial entre infiltración tumoral y complicaciones postradioterapia. Cuando la plexopatía es de origen

tumoral existe más frecuentemente dolor y el curso es más rápido.

Actualmente, la plexopatía lumbosacra postradioterapia es poco frecuente con la radioterapia externa fraccionada habitual. El riesgo aumenta con la radioterapia intracavitaria y la radioterapia intraoperatoria.

Como en el caso de la plexopatía braquial, no existe un tratamiento estándar que pueda ser recomendado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Young DF, Posner JB, Chu F, Nisce L. Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications. *Cancer* 1974;34:1069.
2. Phillips, P, Delattre, JY, Berger, C. Early and progressive increases in regional brain capillary permeability following single and fractionated dose cranial radiation in the rat. *Neurology* 1987;37:301.
3. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *JCO* 2010 April 10, vol. 28, no. 11, 1963-1972.
4. Ryan J. Radiation somnolence syndrome. *J Pediatr Oncol Nurs* 2000;17:50.
5. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioural sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12:627-642.
6. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-796.
7. Burger PC, Mahley MS Jr, Dudka L, Vogel FS. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. *Cancer* 1979; 44:1256.
8. Levin VA, Bidaut L, Hou P et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010.
9. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumors. *Lancet Neurol* 2004;3:159-168.
10. Burger, P, Boydo, OB. Radiation injury to the nervous system. In: *The pathology of central nervous system radiation injury*, Raven Press, New York p.191.
11. Hulshof MC, Stark NM, van der Kleij et al. Hyperbaric oxygen therapy for cognitive disorders after irradiation of the brain. *Strahlenther Onkol* 2002;178:192-8.
12. Meyers CA, Witzner MA, Valentine AD et al. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2522-2527.

13. Shaw EG, Rosdhal R, D'Ágostino RB, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effects on cognitive function, mood and quality of life. *J Clin Oncol* 2006;24:1415-1420.
14. Wara, WM, Bauman, GS, Sneed, PK et al. Brain, brain stem and cerebellum. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd ed, Pérez, CA, Brady, LW (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; p.799.
15. Hooning MJ, Dorresteijn LD, Aleman BM et al. Decreased risk of stroke among 10-year survivors of breast cancer: *J Clin Oncol* 2006;24:5388.
16. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5277.
17. Larson JJ, Ball WS, Bove KE et al. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *J Neurosurg* 1998; 88:51.
18. Harris JR, Levene MB. Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology* 1976;120:167.
19. Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG et al. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:469.
20. Paulino AC, Lobo M, Teh BS et al. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1445.
21. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 2001;21:247.
22. Calabrò F, Jinkins JR. MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol* 2000;10:1079.
23. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994;44:2020.
24. Jabbour P, Gault J, Murk SE, Awad IA. Multiple spinal cavernous malformations with atypical phenotype after prior irradiation: case report. *Neurosurgery* 2004;55:1431.
25. Pierce SM, Recht A, Lingos TI et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:915.
26. Soto O. Radiation-induced conduction block: resolution following anticoagulant therapy. *Muscle Nerve* 2005;31:642.