



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO

CARCINOMATOSIS LEOTOMENINGIA EN CANCER DE MAMA

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DRA. CRISTINA ALVARADO SILVA**

**ASESOR DE TESIS
DR. FERNANDO U. LARA MEDINA**

**CD. MX.
SEPTIEMBRE 2017**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Antecedentes

La carcinomatosis leptomenígea (CLM) se define como la presencia de metástasis hematológicas o de tumores sólidos ya sea focal, multifocal o difusa en el espacio subaracnoideo. La infiltración por células neoplásicas a leptomeninges es una grave complicación del cáncer que tiene como resultado una alta mortalidad. Esta entidad se observa con mayor frecuencia en pacientes con leucemia, linfoma, cáncer de mama y cáncer de pulmón. De los tumores sólidos mama ocupa el segundo lugar y se desarrolla habitualmente en el marco de una enfermedad ampliamente diseminada. La incidencia de infiltración meníngea por cáncer de mama se presenta del 3-5 %. El tiempo que transcurrido para desarrollar CLM en pacientes con cáncer de mama varía de 1-120 meses y la supervivencia sin tratamiento es menor a 3 meses. El tratamiento aceptado de CLM es radioterapia a Sistema Nervioso Central (SNC) 30 Gy y quimioterapia intratecal, logrando paliación en dos terceras partes de pacientes, pese a las diferentes modalidades terapéuticas la mediana de supervivencia alcanzada no es mayor de 3 a 4 meses y solo un pequeño porcentaje de pacientes vivirán más de un año.

En el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan) se inicia un estudio retrospectivo marcando como objetivo revisar la experiencia de (CLM). A continuación se muestran los datos obtenidos.

Pacientes y Métodos

Durante el periodo de enero de 1990 a octubre de 1999, se analizaron 4642 expedientes de pacientes con cáncer de mama, de las cuales 42 pacientes (pts.) cumplieron las características para CLM. Previamente 27 de estas pacientes recibieron control local, con cirugía más radioterapia 22 pts. con cirugía 3 pts y radioterapia 2 pts. Se empleo terapia sistémica en 39 pacientes, quimioterapia en 38 pts. y en una tratamiento hormonal.

Los criterios de inclusión para CLM fueron: Diagnóstico histológico de cáncer de mama y diagnóstico citológico en líquido cefalorraquideo (LCR). Los criterios de exclusión fueron pacientes sin confirmación diagnóstica de CLM por citología, o pacientes con diagnóstico de CLM que no recibieron tratamiento. El diagnóstico se realizó en él (90%) de las pacientes con la primera (PL) y en el (10%) durante la tercera (PL). Las características de LCR se muestran en la tabla 1, En el 33% de las pacientes presentaron LCR normal al diagnóstico. Para evaluar los niveles de glucosa y proteínas se tomaron los valores de referencia establecidos como normales por el laboratorio del Instituto Nacional de Cancerología. Las 42 pts. Recibieron radioterapia SNC (30 Gy), 4 pacientes (10%) recibieron radioterapia a neuro eje (RTNE), las indicaciones para recibir (RTNE) fueron en 2 pts. enfermedad unicamente a SNC, y 2 pts. por enfermedad sistémica controlada. El tratamiento de quimioterapia intratecal se aplico mediante 2 vías, en 25 pts. (60%) por punción lumbar (PL) y en 17 pts.(40%) por reservorio de Ommaya (RO).La quimioterapia administrada consistió en metotrexate (MTX) intratecal con aplicación semanal hasta negativizar LCR y mensual hasta progresión o toxicidad del medicamento. A criterio del médico tratante se aplico quimioterapia sistémica en aquellas pacientes con enfermedad fuera del SNC que estuvieron en condiciones generales adecuadas para recibirla.

Arabinósido de citosina (Ara- C) se aplicó intratecal en una paciente por presentar derrame pleural y ascitis, esto contraindica el empleo de (MTX). Los datos clínicos de las 42 pts. se muestran en la tabla 2. La mediana de edad fue de 44 años (rango 22-75 años) y la mediana de presentación de la CLM fue de 18 meses (rango 1-128 meses). Se determinaron los receptores estrogénicos (RE) en 34 pts.(71%), en 32 pts. (94%) resultaron con (RE) negativos, y únicamente en 2 pts. (6%) (RE) fueron positivos.

El tipo histológico se reportó en todas las pacientes, siendo el más frecuente el carcinoma canalicular en 37 pts.(88%), seguido por el lobulillar 2 pts.(5%) y otras estirpes en 3 pts. (7%). El grado de diferenciación fue analizado de acuerdo a la gradificación de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) en 31 pts. en 29 pts (69%) el SBR fue grado III (8-9), en 2 pts. el SBR grado II (<7) 5%. Inicialmente la mayoría de nuestras pacientes se presentaron con estadios clínicos (EC) avanzados, EC IV 30 pts. (71%), EC III 10pts. (24%), EC II 2 pts.(5%). Como mencionamos anteriormente la CLM se presenta en el marco de una enfermedad ampliamente diseminada, a continuación describimos las asociaciones más frecuentes de los sitios involucrados: CLM más afección en parénquima cerebral y sistémica en 25pt. (60%), CLM más enfermedad sistémica 15pts (36%), CLM más parénquima cerebral 1 pt. (2%), y como sitio único de presentación se encontró en 1 pt. (2%).

El pulmón representó la asociación más común 48%, seguida por hueso y partes blandas en 38 y 33% respectivamente, con una menor proporción de afección hepática 17%. El número de sitios metastásicos fuera del SNC involucrados al momento del diagnóstico se observa en la tabla 3. Con afección a un solo sitio en 55%, 2 sitios 31% y 3 sitios 14%.

Los síntomas neurológicos se detallan en la tabla 4, los dividimos en A) Cerebrales, B) Pares craneales, C) Espinales.

A) Los síntomas cerebrales se presentaron en dos terceras partes de las pacientes y se muestran en la tabla 3.

B) Los pares craneales afectaron a 6 pts. (14%), con involucro del III-VII par, en 2 pts., VI par en 2 pts. III-VI par, 1 pt., VII par en 1 pt.

C) Síntomas espinales se observó en 1 pts. (2%) que desarrolló síndrome de compresión medular.

Un total de 20 pacientes recibieron simultáneamente quimioterapia sistémica para el control de la enfermedad fuera del SNC. De estas el 50% con esquemas basados en adriamicina y un 25% esquemas con taxanos.

RESULTADOS

Las la sintomatología neurológica mejoro en más de dos terceras partes de nuestras pacientes con el empleo de radioterapia a SNC y MTX intratecal;

Se negativizó el LCR en 22 pacientes (52%) y el 77% de estas fue durante la segunda aplicación de quimioterapia.

La normalización de proteínas en LCR ocurrió en 13/23 pts. (57%) y de glucosa 11/15 pts. (73%). Las respuestas general tanto clínica, citologica y citoquímico ,posterior a quimioterapia intratecal se reportan en la tabla 6 y se muestra además las respuestas mediante las diferentes vías de administración de quimioterapia intratecal las cuales no fueron superiores entre ellas. El tratamiento alcanzó la normalización clínica, citológica y citoquímica en 14 pts. representando el (33%) de los casos.

El estado actual de las pacientes hasta el cierre del estudio, es el siguiente: Vivas 8 pts. (19%), muertas 34 pts. (81%). La curva de supervivencia se observa en la figura 1, La mediana de seguimiento es de 4 meses. Dentro de las causas de muerte cabe mencionar que 5 pts. fallecieron por causas no relacionadas con CLM, 2pts fallecieron por insuficiencia hepática, 1 pt. por derrame pericardico., 1 pt. por falla pulmonar y 1 pt. por infiltración a médula ósea. Lograron una supervivencia mayor a un año 5 pts. (11%).

Los efectos adversos secundarios a la administración de quimioterapia intratecal se observaron en 3 pts. Una paciente presento leucoencefalopatía a MTX con dosis total acumulada de 255 mg por lo que se suspendió su tratamiento. Una paciente desarrollo síndrome vacuolar ulna dosis acumulativa de 165 mg de MTX por lo que se cambió de tratamiento por Ara-C . Secundario a ruptura de la guía del reseorio de ommaya una

paciente presento meningitis, la cual se soluciono con tratamiento y al cierre del estudio se encontraba aun viva.

Tabla 1 características citoquímicas de LCR pretratamiento

<i>Proteínas</i>	n=42
Normal (15-40 mg/ml)	17
Disminuida (< 15 mg/ml)	2
Aumentada (>40 mg/ml)	23
 <i>Glucosa</i>	
Normal (50-75 mg/ml)	27
Disminuida (<50 mg/ml)	4
Aumentada (>75 mg/ml)	11

Tabla 2 Datos pretratamiento de las 44 pacientes con carcinomatosis leptomenígea

Edad	mediana 44 años (22-75 años)
Intervalo transcurrido del diagnóstico de Cáncer de mama y el desarrollo de (CLM)	mediana 18 meses (1-128 meses)
<i>Receptores estrogénicos</i>	<i>n=34</i>
Negativos	32 94%
Positivos	2 6%
<i>Tipo histológico</i>	<i>n=42</i>
Ductal infiltrante	37 88%
Carcinoma lobulillar	2 5%
Otros	3 7%
<i>SBR</i>	<i>n=31</i>
8-9	29 69%
< 7	2 5%
<i>Estadio clínico</i>	<i>n=42</i>
II B	2 5%
III A	4 10%
III B	6 14%
IV	31 71%

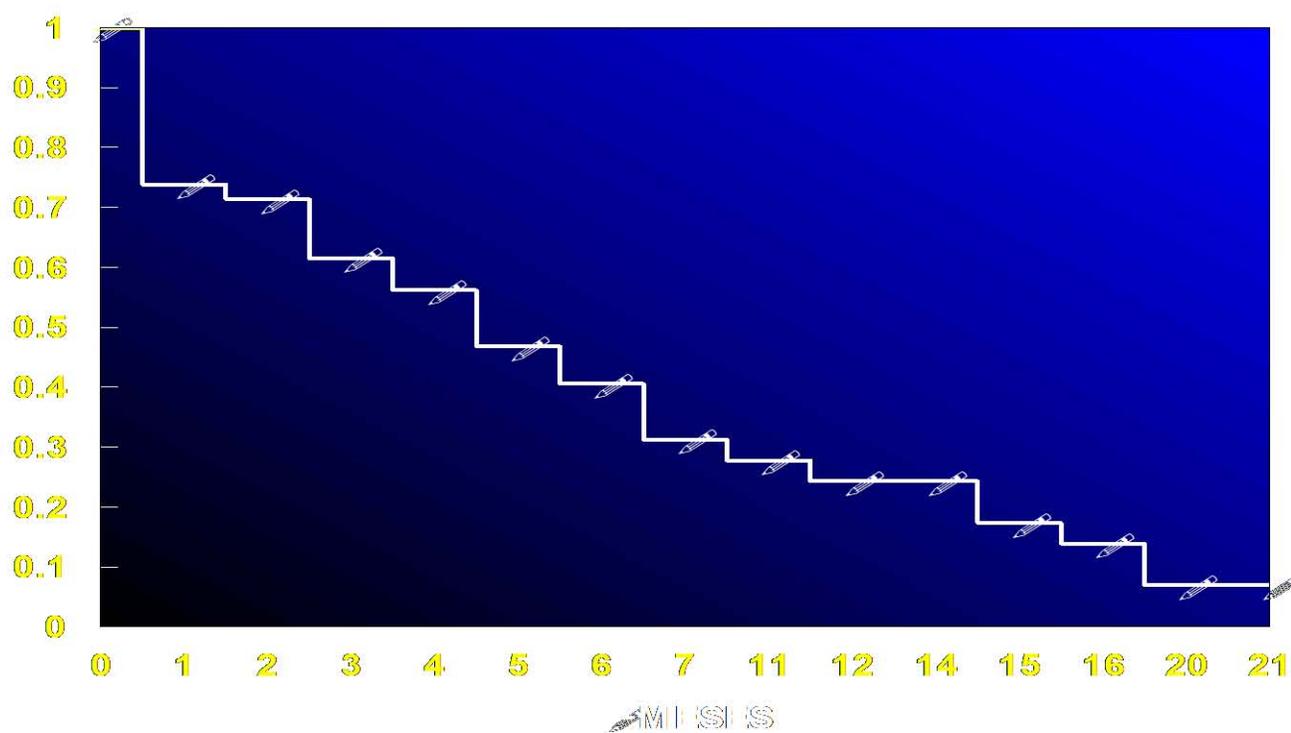
Tabla 3 Mejoría de Signos y Síntomas Cerebrales

	n=42	(%)
Paresias	3/3	100
Depresión del E.Alerta	2/2	100
Crisis convulsivas	6/7	86
Cefalea	26/33	79
Cráneo hipertensivo	8/11	73
Mareo	10/15	67
Trastornos en marcha	6/9	67
Trastornos en memoria	4/6	67
Parálisis	1/9	11

Tabla 4 Respuestas Posterior a Quimioterapia Intratecal

<i>n=42</i>	<i>Global</i>	<i>Ommaya</i>	<i>PL</i>
Clínicas	79%	73%	88%
Citológico	52%	59%	46%
Citoquímico	52%	46%	78%
<i>Respuestas completas</i>	<i>n=14</i>	<i>n=8</i>	<i>n=6</i>
Clínica	33%	19%	14%
Citológico	33%	19%	14%
Citoquímico	33%	19%	14%

Supervivencia



DISCUSION

La carcinomatosis leptomenígea por cáncer de mama es una complicación poco frecuente y generalmente se presenta en una enfermedad ampliamente diseminada, representa aproximadamente el 2 al 5 % de los casos reportados en la literatura. Encontrar esta complicación sin enfermedad sistémica asociada es aún más raro. Tsukada y colaboradores hallaron solo 3 casos (0.9%) en 309 pacientes con metástasis a CNS (en un total de 1.044 pacientes con cáncer de mama), en nuestra población represento menos del 1% de los casos. El estado de los receptores estrogénicos asociado como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama y carcinomatosis leptomenígea se ha valorado por pocos autores sin encontrar correlación como factor pronóstico. El tipo histológico es otra variable que se han tratado de correlacionar también como factor pronóstico en estas pacientes. Harris y colaboradores reporto que las metástasis leptomenígeas ocurrieron en 9/56 pacientes (16%) con carcinoma lobulillar y solo 1/309 pacientes (0.3%) con carcinoma ductal.

Estudios de autopsias muestran la predilección de carcinoma lobulillar por leptomeninges, la razón del porque ocurre esto aun no es clara. En nuestros resultados observamos que el (88%) de las pacientes con infiltración a leptomeninges corresponden a carcinoma canalicular, (5%) lobulillar y (7%) adenocarcinoma con células en anillo de sello. Como era de esperar y en correlación con series reportadas en los estadios clínicos III y IV podemos encontrar con mayor frecuencia infiltración a leptomeínges, en nuestra revisión el 71% de las pacientes se encontraron en estas etapas clínicas. El diagnóstico de carcinomatosis leptomenígea se establece con la presencia de células neoplasicas en

LCR; En la literatura se reporta que aproximadamente el 74 y 91 % de las pacientes eran sometidas a múltiples PL para establecer el diagnóstico. Recientemente Marc C. Chamberlain, MD. reportó en una serie de 40 pacientes obtener el diagnóstico con la primera PL en 29 pacientes (73%), en segunda PL en 10 pacientes (25%) y una tercera PL en 1 paciente (2%). En nuestra experiencia el diagnóstico se llevó a cabo en el 90% de las pacientes con la primera PL y en el 10% de las pacientes con la tercera PL, esto pudiera ser explicado por un mejor método en el procesamiento de la muestra. Las características citológicas en líquido cefalorraquídeo como presión aumentada se reporta en el (50%) de los casos, las proteínas altas (75%), glucosa baja (40%), pleocitosis y solo 3% de las pacientes presentan LCR normal, nosotros encontramos que el 38% de las pacientes presentaron LCR normal al diagnóstico de CLM. Una posible explicación podría ser un diagnóstico más temprano de CLM.

Dentro de los signos y síntomas que el médico debe tener especialmente en cuenta para la posibilidad de diseminación leptomenígea en pacientes con cáncer de mama es la presentación de síntomas como cefalea, diplopia, papiledema, alteración en el comportamiento afectivo, trastornos de atención, marcha y síntomas radicales. Como es referido en la literatura el síntoma más frecuente encontrado es la cefalea, nosotros la reportamos en el 79% de los casos. Los pares craneales con mayor afección en nuestro estudio fueron el III, VI y VII. Los sitios metastásicos sistémicos comunes son hueso, pulmón e hígado. Y. Tsukada (1959-79) reportó hueso 83%, pulmón 81%, hígado 73%. W. Boogerd (1978-89) hueso 63%, pulmón 21%, hígado 14% al momento del diagnóstico de CLM menciona más de 6 sitios metastásicos, estos estudios se publicaron entre los años 70 y 80. En el presente estudio nosotros encontramos enfermedad en pulmón 48%, hueso 30%, hígado 17% y al diagnóstico solo 1 sitio sistémico en el 55% de los casos

metástasico fuera de SNC. Es posible que esto sea el resultado de un mayor conocimiento del comportamiento clínico ya que al menor síntoma neurológico se debe sospechar de CLM y encaminar los estudios de laboratorio y gabinete hacia su diagnóstico. El tratamiento establecido para CLM es radioterapia y quimioterapia intratecal, los medicamentos más frecuentemente empleados son metotrexate, Ara C, tiotepa. Nosotros empleamos en nuestros pacientes metotrexate intratecal y lo aplicamos semanal obteniendo respuestas clínicas en 79% de los casos y respuestas citológicas en el 52%. Aplicamos Ara-C intratecal en 2 pacientes, en una paciente por tener un tercer espacio y otra paciente que desarrollo neurotoxicidad a metotrexate con dosis acumulada de 165 mg. Se reporta en algunas series neurotoxicidad con dosis acumulada de 30 –140mg. Por la toxicidad que nosotros observamos en dos de nuestras pacientes recomendamos suspender el tratamiento al llegar a la dosis acumulada de 150 mg y solo continuar su administración en caso de que continuar con sintomatología o bien con citológico positivo. Nosotros no observamos diferencia en aquellas pacientes que recibieron radioterapia a neuroeje ras respuestas no fueron diferentes, por lo que la recomendamos en aquellas pacientes con síndrome de compresión medular o en caso de dolor, como esta escrito. . La supervivencia reportada en la literatura posterior al diagnóstico sin tratamiento menor a 3 meses, con tratamiento 4 a 6 meses. En nuestro estudio la mediana de supervivencia fue 4 meses. A pesar que solo el 33% de las pacientes presentaron respuesta completa nosotros observamos mejoría clínica en el 79 % de los casos esto traduce una mejor calidad de vida aun con citológicos positivos. Cinco pacientes (11%) presentaron supervivencia mayor a un año, no se logro detectar en ellas la explicación de esta evolución solo observamos glucosa elevada y negativización de LCR en la segunda aplicación de quimioterapia intratecal que finalmente traduce respuesta al tratamiento.

Rcomendamos dar tratamiento no con en fin de incrementar supervivencia sino por la mejoría en la calidad de vida y ese pequeño porcentaje de pacientes que presentan supervivencia mayor a un año, que nosotros y en otras series reportadas no pudimos encontrar que factores contribuyen en la supervivencia.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados nosotros concluimos que el tratamiento empleado es tolerable; mejora la calidad de vida en el 79 % de los casos. Las diferentes vías de administración no modifican la respuesta. La mediana de supervivencia fue de 4 meses. Cinco pacientes sobrevivieron más un año sin encontrar factor pronóstico alguno que influya en la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Stuart A.Grossman,MD,* and Timothy J.Moynihan,MD+. Neoplastic Meningitis: Neurologic Clinics Vol.9 No. 4,Pag 843-56, November 1991.
2. Willem Booger, MD,*+ Agustín A.M. Meningeal Carcinomatosis in Breast:Cancer, Vol. 67, pag.1685-98, March 15.1991
3. BramW.Ongerboer de Visser, MD;reiner Somers, MD; willellem H.Nooyen, PhD; Peter van Heerde,MD; Augustinus A.M.Hart,Bsc; and J.Gordon Mc Vie,Md,FRCP. Intraventricular methotrexate therapu of leptomeningeal Metástasis from breast carcinoma. Neurology (Cleveland) 1993;33:1565-72.
4. By R.N. Hitchins,D.R. Bell, R.L. Woods, and J.A. Levi. A propective Randomized trial of single-Agent Versus Combinacion Chemotherapy in Meningeal Carcinomatosis. Journal of Clinical Oncology, Vol. 5,No 10 October, 1987: pp 1655-1662.
5. By. S.A. Grossman,D.M.Finkelstein,J.C. Ruckdeschel,D.L. Trump, T. Moyniham, and D.S. Ettinger for the Cooperative Oncology Grup. Randomized Prospective Comparison of Intraventricular Methotrexate and thiotepa in patients with Previously Untreated Neoplastic Meningitis. Journal of Clinical Onclogy, Vol. 11,No 3(March), 1993:pp561-569.
6. Marc C.Chamberlain,MD;Patty A. Kormanik,RN,MS. Prognostic Significance of Coexistent Bulky Metastatic Central Nervous System Disease in Patients With Leptomeningeal Metastases. Arch. Neurol/Vol. 54.Nov 1997.
7. Lisa R. Rogers. Kathhleen M.Foley. Leptomeningeal Metástasis.

8. William R. Wasserstrom, MD, J. Peter Glass, MD, And Jerome B. Posner, MD..
Diagnosis and treatment of Leptomeningeal Metastases from Solid Tumors: Experience with 90 Patients. *Cáncer* 49:759-772,1982.
9. By Leonard Giannone, F. Anthony Greco, and John D. Hainsworth. Combinación Intraventricular Chemotherapy for Meningeal Neoplasia. *Journal of clinical Oncology*, Vol. 4, No 1 (January), 1986: PP 68-73.
10. Yoshiaki Tsukada, MD,* Ahmed Fouad, MD,* John W. Pickren, MD,* and Warren W. Lane, PhD+. Central Nervous System Metástasis From Breast Carcinoma. *Cáncer* 54:2349-2354,1993.
11. Lisa M. Deangelis and Jerome B. Posner. Neurologic Complications. *Hollan* 4 ed. 1997.
12. Crruz-Sanchez F.F.J. Artigas, J. Cervos-Navarro, M.L. Rossi and R. Ferszt. Neurological Tissue Bank, Hospital Clinico I Provincial, University of Barcelona; Institute of Neuropatology, Free University of Berlin. Dept. of Neuropatology. Midland Centre for Neurology and Neurology, Holly Lane, Smethwick, Warley, Birmingham.. Brain lesions following combined treatment with methotrexate and craniospinal irradiation.. *Journal of Neuro-Oncology* 10:165-171,1991.
13. Hwee-Yong. Yap, MB, MRCP, Boh-Seng Yap, MB, mrcp,* Shelley Rasmussen, PhD,+ Milam E. Levens, MD, Gabriel N. Hortobagyi, MD, and George R. Blumenschein, MD. Treatment for Meningeal Carcinomatosis in Breast Cáncer. *Cáncer* 49:219-222, 1982.
14. Christos P. Kokkoris, MD,* Leptomeningeal Carcinomatosis” How Does Cáncer Reach the Pia-Arachnoid. *Cáncer* 51:154-160,1993.

15. Hidemitsu Nakagawa.Akira Murasawa. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *Journal of Neuro-Oncology* 13:81-89,1992.