Rev Venez Oncol 2022;34(4):212-216

CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA COMO DEBUT DE CARCINOMA LOBULAR DE MAMA LUMINAL TIPO A

ANTOINE JERI-YABAR, ANDRÉS QUEVEDO-RAMÍREZ, SEBASTIÁN PRADO-NÚÑEZ, SANTIAGO BELTRÁN-FLORES, CLAUDIA LOZADA ZINGONI

CLÍNICA ANGLO AMERICANA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y ONCOLOGÍA MÉDICA. LIMA, PERÚ.

RESUMEN

La carcinomatosis leptomeníngea es una presentación inusual de cáncer de mama avanzado y es más raro en pacientes con el subtipo molecular HR+/HER2-. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 53 años procedente de Perú, sin antecedentes de importancia, fue admitida por presentar disminución de fuerza muscular en miembros inferiores asociados a parestesias y dolor neuropático. Se realizó resonancia magnética de cerebro y se detectó infiltración leptomeníngea. Examen físico disminución de fuerza muscular en ambos miembros inferiores y arreflexia, y lesión sólida, no dolorosa, adherida a planos profundos en el cuadrante superior izquierdo de mama izquierda asociado a retracción del pezón del mismo lado. **DISCUSIÓN:** Carcinomatosis leptomeníngea secundaria a cáncer de mama fue considerado como diagnóstico diferencial se inició corticoterapia por compresión de médula espinal. Biopsia de lesión en mama reveló carcinoma invasivo lobular HR+/HER2-. Una extensa cantidad de neoplasias pueden ser asociadas con carcinomatosis leptomeníngea, entre las más comunes está el cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de mama. Sin embargo, el cáncer de mama triple negativo es el más usual. El pronóstico es pobre y no hay tratamiento estándar. **CONCLUSIÓN:** Múltiples tratamientos han sido propuestos, pero se requiere más investigación para mejorar pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Actualmente está siendo tratada con ribbociclib y letrozol las cuales han demostrado aumento de la supervivencia total en pacientes con cáncer de mama avanzados con HR+/HER+.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, carcinomatosis leptomeníngea, HER2 negativo.

SUMMARY

The leptomeningeal carcinomatosis is an uncommon presentation of the advanced breast cancer and is even rarer in patients with HR+/HER2- molecular subtype. **CLINICAL CASE:** A 53 year old Peruvian woman without any relevant past medical history was admitted for lower limb weakness, paresthesia, and neuropathic pain. A magnetic resonance imaging revealed the leptomeningeal infiltration. On physical examination, the lower limbs weakness and arreflexia found, as well as, a solid, non-tender, non-mobile mass in the left upper quadrant of the left breast with the retracted nipple. **DISCUSION:** The leptomeningeal carcinomatosis (secondary to breast cancer suspected and corticosteroid treatment for the spinal cord compression started. A biopsy of the lesion revealed invasive lobular breast cancer HR+/HER2-. A wide variety of neoplasia can have leptomeningeal carcinomatosis; among the most common are the lung cancer, the melanoma, and the breast cancer. However, the triple negative breast cancer is usually involved rather than HER2 negative breast cancer such as in this patient. The prognosis is poor and there is not exits a standard treatment. **CONCLUSION:** The multiple medications been proposed but there is a need for more research to improve the prognosis and the quality of life of the patients with the leptomeningeal carcinomatosis. Actually, the patient treated with the ribociclib and the letrozole, which recently been reported to increase overall survival in the advanced breast cancer with HR+/HER2.

KEY WORDS: Breast cancer, leptomeningeal carcinomatosis, HER2 negative.

Recibido: 31/05/2022 Revisado: 22/06/2022
Aceptado para publicación: 18/08/2022

Correspondencia: Antoine Jeri-Yabar. Calle Amarillis 154 Dpto 202, Lima, Perú. Tel: +51987849284.
E-mail: antoinejeri96@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis leptomeníngea (CL), también llamada meningitis neoplásica o enfermedad leptomeníngea, es una infiltración de células tumorales a las meninges. Este fenómeno es inusual y una complicación desafiante que ha sido asociada a diferentes tipos de neoplasia como: cáncer de pulmón, melanoma y en algunos casos cáncer de mama [1].

Aproximadamente 5 % de pacientes con cáncer de mama desarrollan CL; es más común en pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el subtipo lobular [2]. La presentación clínica es variada, pero un alto número de pacientes presentan cefaleas recurrentes, alteración mental, signos cerebelosos, disminución de fuerza muscular en miembros inferiores y dolor lumbar. Para realizar el diagnóstico, neuroimágenes y estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) son necesitados. Actualmente, no hay tratamiento estándar para la CL lo que resulta en un pronóstico pobre para los pacientes con esta complicación, con una media de supervivencia de 6-8 semanas sin tratamiento; sin embargo, en algunos casos se ha evidenciado que esta puede aumentar con diferentes tratamientos [1].

Presentamos una paciente de 53 años procedente de Lima, Perú, que fue admitida al hospital por presentar disminución de fuerza muscular, lo que parecía un diagnóstico neurológico se convirtió en un debut de cáncer de mama (HR+/HER2-) con CL.

CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años de Lima, Perú sin antecedentes patológicos de importancia, acude al hospital por presentar disminución de fuerza muscular en miembros inferiores, parestesia y dolor neuropático 2 meses antes del ingreso y que progresó hasta necesitar una silla de ruedas 5 semanas antes de ser admitida por incapacidad de permanecer en bipedestación. La paciente reportó tos seca no productiva 3 semanas antes del ingreso asociado a una pérdida de peso de 5 kg en 2 meses. Negó fiebre, diplopía, cefalea. Su historia clínica era significativa por ser no fumadora y recibir 2 dosis de vacuna COVID-19 Sinopharm®. Antes de ser admitida, se realiza una resonancia magnética cerebral (RMN) y de columna donde se evidencia realce leptomeníngeo desde la unión bulbomedular hasta el *conus medularis* (Figura 1).

Figura 1. Resonancia magnética de columna en T1 que demuestra realce en leptomeníngeos.

Durante el examen físico, su pulso era de 98/min, respiración 18/min, presión arterial 120/60 y temperatura 36,6 ºC. A la auscultación, el murmullo vesicular bien en ambos campos pulmonares, no alteraciones fueron encontradas en el examen cardiológico ni abdominal. En el

examen neurológico, se evidenció arreflexia en ambos miembros inferiores y disminución de la fuerza muscular (2+/5). El examen de mamas reveló una lesión sólida, no dolorosa, adherida a planos profundos de 5 cm aproximadamente en el cuadrante superior izquierdo de la mama izquierda, así como una retracción del pezón ipsilateral y adenopatías axilares múltiples. No se evidenciaron más alteraciones. Sus exámenes de laboratorio al ingreso son mostrados en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Valores de Laboratorio al ingreso

Examen de Laboratorio	Valor	Valor normal
Leucocitos	4 690	(4 400-11 300)
Hemoglobina	15,4	(12,3-15,3)
Plaquetas	305 000	(177-393 x103)
Creatinina	0,6	(0,5-1.2)
Urea	33,4	(11-50)
PCR	0,04	(0,0-0,50)
Glucosa	72,8	(70-100)
ANA	Neg	
p-ANCA	Neg	
c-ANCA	Neg	
Anti-Sm	Neg	
Ácido Fólico	13,88	(4,80-37,30)
B12	942,5	(174,0-878,0)
B2microglobulina	2,11	(0.60-2.40)
LDH	212	(135,0-214,0)
INR	1,04	(0,8-1,2)
aPPT	27.9	<43
VDRL	NR	
HIV1-2	NR	
HTLV1-2	NR	

Se realizó una punción lumbar y se inició tratamiento con dexametasona 8 mg cada 12 h por signos de compresión medular. El LCR mostró pleocitosis leve: 12 células/mm^3, hiperproteinorraquia 126,3 mg/dL, LDH 258 UI/L en LCR y 212 en suero (Cuadro 2). El LCR fue mandado a patología para PAP/*Block cell* que resultó positivo para células neoplásicas.

Cuadro 2. Análisis de líquido cefalorraquídeo

Análisis de LCR	Valores	Valores Normales
Color	Xantocromía	
Leucocitos	12	(0-5)
Hematíes	4	
pH	8	(7,8-8,2)
Glucosa	13,7	(40-70)
Proteínas	126,3	(15-45)
LDH	258	
PAP/BLOCK cell	Positivo	

Se solicitó RMN de mama donde se evidenció una lesión sugerente de cáncer en región retro-areolar de la mama izquierda con infiltración del pectoral mayor. También, se evidenció signos sugestivos de involucramiento en la mama derecha (Figura 2). La RMN abdominal demostró múltiples lesiones en hígado sugerentes de metástasis. La gammagrafía ósea demostró una lesión focal en el húmero izquierdo y en el décimo arco costal derecho, sugerente de metástasis óseas.

Los resultados de la biopsia de mama revelaron cáncer de lobular invasivo HR+/HER2- y Ki67 de 5 %. El diagnóstico de carcinomatosis leptomeníngea secundario a cáncer de mama fue hecho. Se inició tratamiento con ribbociclib y letrozol asociado a radioterapia. La paciente continúa recibiendo tratamiento 3 meses desde el diagnóstico.

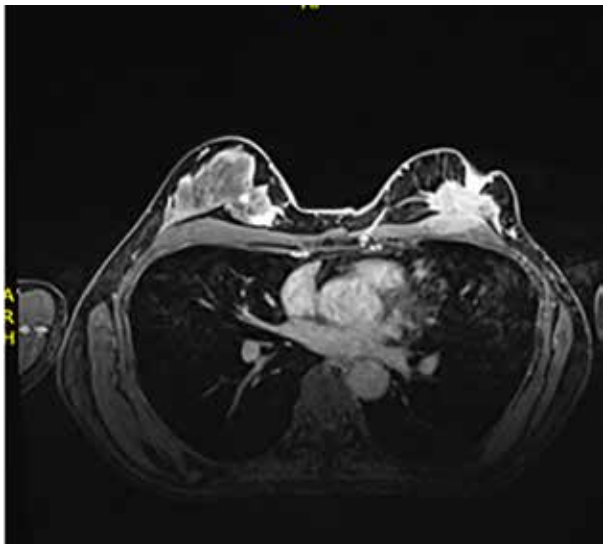

Figura 2. Resonancia magnética de mama mostrando lesiones sólidas en ambas mamas.

DISCUSIÓN

La CL es definida como infiltración de células tumorales en las meninges, y está asociado típicamente a melanoma y cáncer de pulmón. Sin embargo, también se ha observado como presentación primaria en la recaída de cáncer de mama con la incidencia siendo 5 % en todos los subtipos de cáncer de mama y siendo más prominente en el carcinoma lobular.

Dentro del 5 % de incidencia, el subtipo molecular más común es el cáncer de mama triple negativo que alcanza entre el 21 %-40,5 % de los casos [3]. Nosotros reportamos una paciente de 53 años que debutó con CL secundaria a cáncer de mama que fue biopsiado y demostró ser el siguiente subtipo molecular: HER 2 negativo, receptor hormonal positivo, siendo esto un debut altamente inusual porque la sobre expresión de HER 2 está asociada al incremento de incidencia de CL y metástasis en el sistema nervioso central (SNC) en comparación de otros subtipos moleculares, como por ejemplo el de la paciente presentada. Más allá, el subtipo luminal A y que el tumor sea receptor de estrógeno positivo, está relacionado con la más mínima asociación de LC y metástasis del SNC en comparación de otros subtipos [4].

Las manifestaciones clínicas de CL son extensas y reflejan el involucramiento del SNC. Se puede manifestar como cefalea recurrente o disminución de fuerza muscular como en el caso de la paciente presentada. También, náusea, vómito, episodios convulsivos y trastornos de la marcha son comunes. Algunas presentaciones no comunes de CL son diabetes insípida y fiebre central [5].

La presentación clínica de CL es compleja y es inusual de metástasis al SNC. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda la combinación de RMN y estudio citológico de LCR para el diagnóstico de CL [6], pero debido a la baja sensibilidad y especificidad, múltiples punciones lumbares pueden ser requeridas. Se han propuesto diferentes *biomarkers* nuevos para no solo diagnosticar CL, sino también para diferenciarlos de metástasis de cerebro como por ejemplo EpCAM; esta investigación está demostrando resultados prometedores, sin embargo, sigue faltando suficiente data [7].

El pronóstico de los pacientes con CL no es prometedor; en una cohorte de 423 pacientes con cáncer de mama y carcinomatosis leptomeníngea supervivencia total promedio fue de 6,9 meses [8]. El tratamiento en esta área no está bien definido, aunque en el presente hay ensayos clínicos que pueden proveer una esperanza, el pronóstico sigue siendo muy pobre [9]. El tratamiento actual consiste en proporcionar la mejor calidad de vida posible y obtener metas realistas en cada paciente. Es importante considerar los 4 factores pronósticos más importantes: estado *performance* ECOG, estatus no triple negativo, involucramiento exterior al SNC y la presencia de encefalopatía en el debut [5].

Se han propuesto diferentes combinaciones de tratamiento con el uso de metotrexate,

citarabina liposomal y tiotepa intratecal pero siguen habiendo desafíos; por ejemplo, como alcanzar un diagnóstico temprano y utilizar una droga que pasa la barrera hematoencefálica [10]. Aunque en los últimos años se ha estudiado más sobre LC, todavía queda más investigación por realizar para así aumentar la calidad de vida de estos pacientes y su supervivencia total.

Con respecto al tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2-/HR+, nuevos descubrimientos están siendo realizados. En uno de los ensayos clínicos recientes que está siendo llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado subtipo molecular HR+/HER2, se ha demostrado que ribbociclib en adición con letrozol aumenta la supervivencia en más de 12 meses sin efectos adversos significativos cuando es comparado con placebo y letrozole. Asimismo, 52 % de las participantes en el ensayo clínico de ribbociclib y letrozole, siguen vivas 5 años después de comenzar el tratamiento [11]. La paciente que presentamos está recibiendo actualmente ribbociclib y letrozole y está tolerando el tratamiento adecuadamente.

Concluimos en que la carcinomatosis leptomeníngea es una complicación rara de cáncer de mama avanzado tipo luminal A. El diagnóstico es retador y el tratamiento no se encuentra bien establecido. Sin embargo, ensayos clínicos están siendo llevado a cabo mostrando resultados prometedores.

REFERENCIAS

1. Figura N, Rizk V, Armanghani A, Arrington J, Etame A, Han H, et al. Breast leptomeningeal disease: A review of current practices and updates on management. Breast Cancer Res Treat. 2019;177:277-294.
2. Franzoi MA, Hortobagyi A. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;135:85-94.
3. Sacco K, Muhammad A, Saleem W, Alshaker H, Monzon L, Islam M, et al. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer (review). Oncol Lett. 2016;12:778-782.
4. Scott B, Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. Am J Cancer Res. 2013;3(2):117-125.
5. Mollica L, Leli C, Puglisi S, Sardi S, Sottotetti F. Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: A systematic review of current evidence on diagnosis, treatment and prognosis. Drugs Context. 2021;(10)2021:6-6.
6. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. Ann Oncol. 2017;28(Suppl 4):iv84-iv99. doi:10.1093/annonc/mdx221
7. Angus L, Martens JWM, van den Bent MJ, Sillevis Smitt PAE, Sleijfer S, Jager A. Novel methods to diagnose leptomeningeal metastases in breast cancer. Neuro Oncol. 2019;21(4):428-439. doi:10.1093/neuonc/noy186
8. Znidaric T, Gugic J, Marinko T, Gojkovic Horvat A, Paulin Kosir M, et al. Breast cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease: 10-year results of a national cohort with validation of prognostic indexes. Breast J. 2019;25(6):1117-1125. doi:10.1111/tbj.13433
9. Brastianos PK, Strickland MR, Lee EQ, Wang N, Cohen J, Chukwueke U, et al. Phase II study of ipilimumab and nivolumab in leptomeningeal carcinomatosis. Nat Commun. 2021;12:5954. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25859-y
10. Srinivasalu V, Subramaniam N, Philip A, Jose W, Pavithran K. Triple intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors: Treatment outcomes, response and their determinants. Indian J Cancer. 2021;58(1):84-90.
11. Hortobagyi GN, StemmerSM, Burris III HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) and ribociclib (RIB). Oncology PR. Disponible en: URL: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-monaleesa-2-ml-2-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-human-epi