

IMPLICACIÓN DEL FENOTIPO DE CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES CON CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA

AUTOR: Davis Yuri Torrejón Castro

DIRECTOR: Javier Cortés Castán
Departamento de Oncología Médica Hospital Vall d'Hebrón.

CO-DIRECTOR: Josep M^a Suriñach Caralt
Departamento de Medicina Interna Hospital Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona.

Trabajo de Investigación - Suficiencia Investigadora

Curso 2010-2011, Convocatoria de Septiembre.

ÍNDICE:

Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	4-5
Materiales y métodos.....	6-7
Resultados.....	8-9
Discusión.....	10-12
Conclusiones.....	13
Bibliografía.....	14-18
Tablas.....	19-24

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio es conocer las implicaciones de los diferentes subtipos de cáncer de mama en el desarrollo y pronóstico de la carcinomatosis leptomenígea (CL). Materiales y métodos: Se revisaron de forma retrospectiva los pacientes con cáncer de mama diagnosticados de CL. Fueron clasificados en diferentes subtipos: luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo (TN) y sus resultados fueron analizados de acuerdo a las características clínico-patológicas. Los análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba de log-rank. Resultados: Fueron identificados 38 pacientes con una edad media de 54,8 años (rango: 36-79). La proporción de luminal A, B, HER2+ y TN fue del 18,4%, 31,6%, 26,3% y 23,7%, respectivamente. Más de la mitad de los pacientes recibió quimioterapia sistémica (QT), con o sin radioterapia holocraneal (RCT). TN tenían el intervalo más corto entre el diagnóstico de cáncer de mama metastásico (CMM) y el desarrollo de CL. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de CL (OSLC) fue: 2,6 meses (rango: 1.2-6.4), y fue similar en todos los subtipos. En el análisis univariado, el estado funcional (ECOG) de 0-2 y el tratamiento con QT fueron pronosticas de OSLC, pero sólo el tratamiento QT se presentó como factor pronóstico independiente en el multivariado. Conclusiones: El subtipo de cáncer de mama influye en el tiempo de la aparición de la CL, pero no afecta la supervivencia tras su diagnóstico. Estos pacientes deben recibir tratamiento de QT sistémica y terapias dirigidas de ser necesario.

Palabras clave: Subtipos de cáncer de mama, carcinomatosis leptomenígea, quimioterapia sistémica.

Los autores no declaran conflictos de intereses

INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis leptomeningea (CL) se caracteriza por la siembra de células malignas en las leptomeninges y puede ocurrir ya sea por la extensión de la diseminación hematógena directa o la infiltración de las metástasis vertebrales a través del plexo de Batson [1].

El cáncer de mama es el tumor sólido más comúnmente asociado con la CL. En series de autopsias, su incidencia alcanza hasta un 16% [2,3], pero se vuelve clínicamente evidente en sólo el 5% de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) [4,5]. Aunque los pacientes con CL en cáncer de mama van mejor que los pacientes con CL de otros tumores sólidos, su pronóstico en general es sombrío: de forma general la mediana de la supervivencia sin tratamiento es de 4 a 6 semanas [6], llegando a 3 o 4 meses si recibe tratamiento de quimioterapia sistémica y/o intratecal [4,7].

Los factores de riesgo conocidos en paciente con CL en cáncer de mama son: que sean jóvenes al diagnóstico (< 40 años), sobreexpresión de HER-2, metástasis pulmonares, tumores triple negativo, alto compromiso ganglionar (≥ 4 ganglios positivos), grado histológico (GH 3), tamaño del tumor (> 2 cm), compromiso del plexo braquial [8,9,10].

En el estudio diagnóstico se debe realizar una adecuada historia clínica, con un buen examen físico, buscando signos neurológicos. Estos se deben complementar con el estudio del líquido céfalo raquídeo (LCR) y con resonancia magnética nuclear (RMN). El hallazgo de células neoplásicas en LCR tiene una especificidad muy alta y los falsos positivos son raros en revisión por expertos. En contraste, la sensibilidad está entre 80% y 95% y los falsos negativos representan un problema mayor [11]. La RMN con gadolinio es la técnica de elección para evaluar pacientes con sospecha de CL. Debido a que CL implica todo el tubo neural, se requiere imágenes de todo el SNC para su

tratamiento posterior en secuencias ponderadas en T1, con y sin contraste, la cuales constituyen la norma del examen [12].

Los subtipos de cáncer de mama están asociados a distintos patrones de diseminación metastásica, con notables diferencias en la supervivencia después de la recaída de la enfermedad [13]. En varias series retrospectivas que evalúa la CL en pacientes con cáncer de mama, alrededor de dos tercios de ellos tienen enfermedad con expresión de receptores hormonales positivos y alrededor del 20% fueron triple negativo (TN), mientras que la frecuencia de enfermedad con expresión HER2 positivo varía entre los estudios [4,7,14-17]. Sin embargo, la incidencia de la CL y las implicaciones pronósticas de acuerdo con los subtipos tumorales en cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 + y TN) son actualmente desconocidos.

Por tal el objetivo de nuestro estudio, fue caracterizar las implicaciones de los diferentes subtipos de cáncer de mama en la historia natural, evolución y pronóstico de la CL.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes y Métodos:

Este estudio se basó en los datos registrados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. El período de estudio fue del 2005-2010. Se incluyeron todos los pacientes con cáncer de mama diagnosticados de CL por imagen diagnóstica en RMN y/o punción lumbar con presencia de células neoplásicas en el LCR en presencia de síntomas sugestivos.

Las historias clínicas de todos los pacientes fueron revisadas para confirmar la exactitud de las variables registradas en la base de datos: Demografía de los pacientes, características del tumor (incluyendo las características patológicas y el estadio al momento del diagnóstico), aspectos de la enfermedad metastásica (fecha de recurrencia, número y localización de sitios metastásicos, el tratamiento recibido para enfermedad metastásica), fecha de diagnóstico de CL, síntomas asociados con la CL, el tipo de tratamiento de CL y el estado vital, incluyendo la fecha de la muerte registrado en cada paciente.

División de grupos por subtipos de cáncer de mama :

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos diferentes de acuerdo a las características patológicas del tumor primario y se clasifican en:

- **Luminal A:** Receptor del receptor de estrógeno (ER) positivos y/o de progesterona (PR) positivo y del receptor de crecimiento epidérmico humano de factor 2 (HER2) negativo y Ki67% <14,
- **Luminal B:** tumores ER positivo/HER2 negativo y grado histológico 3 o Ki67 ≥ 14% o PR negativo,
- **HER2+:** HER2 positivo (según las directrices de la ACCP [18]) de forma independiente de ER/PR,
- **TN:** ER negativo y PR negativo y HER2 negativo.

Análisis estadísticos y supervivencia:

Se han determinado:

- Tiempo para el desarrollo de CL (TTLC) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico del cáncer de mama hasta la fecha de diagnóstico de CL.
- Tiempo para el desarrollo de CL tras el diagnóstico de cáncer de mama metastásico (TTLCMBC) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico del CMM (primera recurrencia distante tras la finalización del tratamiento loco-regional), hasta la fecha de diagnóstico de CL.
- La supervivencia global (OS) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico hasta la fecha de la muerte.
- La supervivencia global a partir del diagnóstico CL (OSLC) se calculó a partir de la fecha de diagnóstico CL hasta la fecha de la muerte.

Los pacientes que estaban vivos en la fecha de corte fueron censurados para los fines del sistema operativo y el análisis OSLC.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS para Windows v.15.0. La prueba exacta de Pearson chi-cuadrado y Fisher se utilizaron para las variables categóricas para comparar las características de los pacientes entre los cuatro subtipos de cáncer de mama. La prueba de Kruskal-Wallis se realizó para comparar los intervalos de la mediana entre los cuatro subgrupos. Los análisis de supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log-rank.

RESULTADOS

Características clínicas y patológicas de los pacientes:

Un total de 38 pacientes con el diagnóstico de CL con cáncer de mama fueron identificados. La mediana de edad fue de 54,8 años (rango de 35,9 a 79). Las características patológicas del tumor primario se muestran en la Tabla 1. A pesar de que el ki67 fue desconocido en la mitad de los pacientes, los datos de grado histológico y estatus de PR permitió una clasificación precisa de toda la población estudiada. La clasificación por subtipos tumorales fueron: Luminal A en 18,4%, Luminal B 31,6%, HER2 + 26,3% y TN en 23,7% de los pacientes (**Tabla 1**).

La Tabla 2 muestra las características clínicas y patológicas de los pacientes según el subtipo tumoral de cáncer de mama. Treinta y tres pacientes tenían otros sitios de metástasis en el momento del diagnóstico de CL. Las metástasis óseas son más frecuentes en los tumores de tipo luminal (100% en luminal A y 92% en luminal B) , mientras que las metástasis cerebrales fueron más frecuentes en los tumores HER2+ (60%). Dos pacientes HER2+ y tres pacientes TN tenían a la CL como primer sitio de enfermedad metastásica de debut. Un total de 9 pacientes habían recibido más de 3 líneas de quimioterapia sistémica antes del diagnóstico de CL, la mayoría de ellos en el grupo de HER2+ (**Tabla 2**).

La cefalea (71%) fue el síntoma más frecuente de CL, seguido de náuseas / vómitos (45%), signos cerebelosos (45%) y la deficiencia de los nervios periféricos (26%). La mayoría de los pacientes (97%) fueron diagnosticados por RMN del SNC (**Tabla 3**).

Tratamiento de la Carcinomatosis Leptomeníngea:

Veinte pacientes (52,6%) recibieron quimioterapia (QT) sistémica, con o sin radioterapia holocraneal (RCT): 3 (43%) en Luminal A, 7 (58%) en Luminal B, 5 (50%) en HER2+ y 5 (56%) en TN . Además nueve pacientes (23.7%) recibieron solo RT holocraneal y otros 9 (23.7%) el mejor tratamiento de soporte (BSC). Cuatro pacientes en el grupo

HER2 + continuó recibiendo tratamiento con trastuzumab sistémico tras el diagnóstico de la CL.

Supervivencia:

TTLC fue significativamente diferente entre los subtipos de cáncer de mama ($p = 0,035$), siendo mayor en el luminal A: 96,2 meses (rango: 63-129), luminal B: 66,3 meses (33-97), HER2+: 43 meses (37-49) y menor en los pacientes TN: 22,9 meses (rango: 11-35) (**Tabla 4**). Aunque marginalmente significativa ($p = 0,055$) la mediana del TTLCMB fue también diferente de acuerdo al subtipo de cáncer de mama, y otra vez los pacientes TN con una mediana de 4.9 meses tuvieron un intervalo más corto entre el diagnóstico del CMM y el desarrollo de la CL.

En el momento del análisis, 34 pacientes (89%) habían fallecido. La mediana del OSLC no fue estadísticamente diferente entre los subtipos de cáncer de mama ($p = 0,296$), que van desde 1,3 meses en los tumores de tipo luminal B a 3,1 meses en TN (Tabla 4). Los pacientes que tuvieron la primera evidencia de recurrencia del cáncer de mama en forma de CL de debut tuvieron peor OSLC en comparación con el grupo que tenían enfermedad metastásica ya conocida en otros sitios de la enfermedad: 1,5 vs. 2,8 meses, $p = 0,173$.

La **Tabla 5** muestra los factores pronósticos del OSLC. En el análisis univariado, el estado funcional ECOG 0-2 ($p = 0,003$) y el tratamiento con quimioterapia sistémica ($p < 0,00001$) se asociaron con un mejor pronóstico ($p = 0,482$ para la interacción), pero no se encontraron diferencias según: subtipo de cáncer de mama, número previo de líneas de quimioterapia, el estado del RE, el número de sitios metastásicos o edad. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo el tipo de tratamiento de CL se presentó como un factor pronóstico independiente para una mejor supervivencia OSLC ($p = 0,018$).

DISCUSIÓN

El descubrimiento de que el cáncer de mama no es una enfermedad homogénea, sino más bien está compuesto por varios subtipos biológicos intrínsecos ha sido un gran avance en la comprensión y en el consecuente manejo de pacientes con cáncer de mama. Cabe destacar que este es el primer estudio que divide a las pacientes con cáncer de mama afectas de CL en los cuatro subtipos tumorales conocidos, con el propósito específico de evaluar su prevalencia y pronóstico.

En este estudio, se encontró una alta proporción de pacientes de subtipos: luminal B y tumores HER2+ (31,6% y 26,3%, respectivamente), seguido por tumores TN (23,7%), mientras que el subtipo luminal A eran menos propenso a sufrir metástasis a las leptomeninges (18,4%). Ningún trabajo hasta ahora ha reportado la proporción de tumores luminales B en una población de CL por cáncer de mama, y nuestro estudio plantea la posibilidad de que este subtipo puede propagarse con mayor frecuencia a las leptomeninges comparado al subtipo de luminal A.

Aunque la comparación directa con otros estudios es difícil, nuestros datos son generalmente similares a los que se ha informado en tumores subtipos HER2 + y TN. En la reunión anual del ASCO, Niwinska y sus colegas analizaron una serie de 118 pacientes con CL en cáncer de mama y se encontró una incidencia de tumores HER2+, TN y luminales A en: 22%, 40,5% y 37,5%, respectivamente [19]. Es necesario destacar que los criterios para subtipo de tumores luminal A en este trabajo no incluyó el estado del Ki67 ni el grado histológico, lo cual hace inexacta la clasificación del subtipo y los resultados. Gauthier et al., a su vez, revisó 91 pacientes con CL en cáncer de mama y se encontró una proporción de los tumores HER2+ y TN de 10% y 21%, respectivamente [7]. En otro trabajo, De Azevedo y sus colegas reportaron 15% de los tumores HER2+ y 30% de tumores TN en una cohorte de 60 pacientes con CL en cáncer de mama [14]. Una proporción similar de tumores TN (25%), fue encontrado

por Kotecki y colegas [20], pero estos autores encontraron un mayor porcentaje en tumores HER2+ (26%), en concordancia con resultados de nuestro estudio.

Según nuestros datos, las metástasis cerebrales se presentaron en el 31,6% de la población en general y fueron más frecuentes en los tumores HER2+, como ha sido reportado en otros estudios [21,22]. Hay trabajos anteriormente que han demostrado que los tumores HER2+ presentan recaídas con más frecuencia a nivel cerebral, ya sea en presencia o no del tratamiento adyuvante con trastuzumab [23,24]. Según nuestros datos también parece que existe este tropismo en el subtipo HER2+ relacionado a afectación del sistema nervioso central (SNC), de la forma de CL. Trastuzumab ha prolongado la historia natural del cáncer de mama HER2+ metastásico, aunque su alto peso molecular probablemente dificulte que atraviese la barrera hematoencefálica [25], haciendo que el sistema nervioso central sea de afectación muy susceptible en la población de cáncer de mama metastásico subtipo HER2+. Formas innovadoras de alcanzar niveles terapéuticos de trastuzumab en el LCR debe ser estudiado en el futuro, con el fin de tratar la enfermedad del SNC HER2+. Uno de estos enfoques es la aplicación directa del trastuzumab a través de vía intratecal, como ya ha sido reportado con éxito previamente [26-28].

En 5 pacientes (3 pacientes TN y 2 con tumores HER2+), la CL fue el primero y único sitio de afectación metastásica, y aunque no alcanzó significación estadística, estos pacientes les fue peor en comparación con los pacientes con otros sitios metastásicos de enfermedad. Esto podría sugerir que hay algunos tumores con un tropismo para el sistema nervioso central, y que esta característica le confiere un mal pronóstico intrínseco. Este interesante hallazgo podría apoyar estudios adicionales para identificar a poblaciones a considerar estrategias de prevención primaria.

Un dato llamativo es que el tiempo de la aparición de CL depende del subtipo de cáncer de mama, al ser un evento temprano en la historia natural del cáncer de mama subtipo TN. Por lo que sabemos, ningún otro trabajo hasta entonces había establecido esta correlación. Otro hallazgo a destacar es que esto también ocurre dentro de la

historia natural del cáncer de mama metastásico subtipo TN. Esto plantea la cuestión de si la CL en la población de pacientes TN metastásica debe ser estudiada de forma rutinaria como medida preventiva.

En la población general de CMM, el pronóstico de estos pacientes con CL es pobre, con una mediana de supervivencia de 2,6 meses, en concordancia con otros estudios publicados [4,7,15,16,19,20,29] - y no hay diferencias en la supervivencia de acuerdo con los diferentes subtipos de cáncer de mama. Es destacable que 4 pacientes en el grupo HER2+ continuó recibiendo trastuzumab sistémico tras el diagnóstico de la CL. Es posible que el mantenimiento de trastuzumab sistémico en pacientes con subtipo HER2+ con CL mejora el pronóstico, al igual que ocurre con metástasis cerebrales en tumores HER2+ [30-33], pero el pequeño número de pacientes de nuestro estudio se opone a una conclusión definitiva.

Se encontró que el estado funcional ECOG y el tratamiento sistémico con quimioterapia para la CL son factores pronósticos en la supervivencia, pero no el número de regímenes de quimioterapia antes del diagnóstico de CL, el estado del RE, el número de sitios metastásicos o la edad, como se ha descrito en otros trabajos [4,7,15-17,34]. Sin embargo, sólo el tratamiento con quimioterapia sistémica se presentó como un factor pronóstico en el modelo multivariado, señalando claramente el hecho de que estos pacientes se benefician de la continuación del tratamiento sistémico a pesar de ser diagnosticados con CL. Por tal se recomienda que los pacientes con cáncer de mamá diagnosticados con CL, deberían ser tratadas como cualquier otra paciente de cáncer de mama metastásico con una carga de enfermedad similar y no CL.

CONCLUSIONES

En conclusión, este trabajo aporta nuevos datos sobre la distribución de los subtipos de cáncer de mama en pacientes con CL, especialmente con respecto a los tumores luminales B, y sugiere que el subtipo HER2+ presenta un tropismo especial para el sistema nervioso central que también se produce en la forma de CL. El tiempo de aparición de la CL depende del subtipo de cáncer de mama, pero el subtipo de cáncer de mama en sí no influye en el pronóstico una vez que se diagnostica la CL. El único factor asociado con una mejor supervivencia fue el tratamiento con quimioterapia, haciéndose hincapié en el hecho de que el diagnóstico de la CL no debe impedir el mantenimiento de un tratamiento sistémico adecuado en pacientes con cáncer de mama metastásico. Por tal estrategias de tratamiento más eficaces son necesarios, teniendo en cuenta asimismo las terapias dirigidas a los diferentes subtipos de cáncer de mama, para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kesari S and Batchelor TT (2003) Leptomenígeal metastases. *Neurol Clin* 21:25-66.
- (2) Lee YT (1983) Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol* 23:175-180.
- (3) Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, and Lane WW (1983) Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 52:2349-2354.
- (4) Rudnicka H, Niwinska A, Murawska M. Breast cancer leptomenígeal metastasis--the role of multimodality treatment. *J Neurooncol* 2007 Aug;84(1), 57-62.
- (5) Chamberlain MC and Kormanik PR (1997) Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 35:55-64.
- (6) Chamberlain MC. Leptomenígeal metastasis. *Curr Opin Oncol* 2010 Nov;22(6), 627-635.
- (7) Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2010 Apr 29.
- (8) Slimane K. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breastcancer. *Annals of Oncology* 2004, 15: 1640-1644
- (9) Pestalozzi B, Zahrieh D, Price K. et al. Identifying breast cancer patients at riskfor central nervous system (CNS) metastases in trials of the International BreastCancer Study Group (IBCSG). *Annals of Oncology* 2006, 17, 935-944.
- (10) Boogerd W, Augustinus A, Van der Sande J, et al. Meningeal Carcinomatosisin Breast Cancer. Prognostic Factors and Influence of Treatment. *CANCER* March15 1991. Vol 6.

- (11) Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82:733.
- (12) Straathof CS; de Bruin HG; Dippel DW, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999;246:810-4.
- (13) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20), 3271-3277.
- (14) Bidard FC, Guilhaume MN, Gauthier H, Cottu PH, Dieras V, Pierga JY. Meningeal carcinomatosis in HER2-overexpressing breast cancers. *J Neurooncol* 2009 Jun;93(2), 287-288.
- (15) Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991 Mar 15;67(6), 1685-1695.
- (16) de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol* 2011 Jan 14.
- (17) Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. An aggressive disease variant. *Cancer* 1994 Dec 15;74(12), 3135-3141.
- (18) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, Wheeler TM, and Hayes DF (2007) American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline

recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:118-145.

- (19) Niwinska AM, Rudnicka H, and Murawaska M (2011) Breast cancer carcinomatous meningitis: Differences in survival depending on biological subtype, performance status, and treatment methods. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 1073).
- (20) Kotecki N, Le Rhun E, Baranzelli A, et al. Pathological characteristics and prognosis of a cohort of 74 patients (pts) with breast cancer (BC) with neoplastic meningitis (NM). *J Clin Oncol* 2010,28(7s).
- (21) Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 Sep 1,22(17), 3608-3617.
- (22) Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010 Apr 1,28(10), 1684-1691.
- (23) Burstein HJ, Lieberman G, Slamon DJ, Winer EP, and Klein P (2005) Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 16: 1772-1777.
- (24) Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T, Koivula T, Helin HH, and Isola JJ (1991) Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 49:650-655.
- (25) Stemmler HJ, Schmitt M, Willems A, Bernhard H, Harbeck N, and Heinemann V (2007). Ratio of trastuzumab levels in serum and cerebrospinal fluid altered in HER2- positive breast

cancer patients with brain metastases and impairment of blood- brain barrier. *Anticancer Drugs* 18:23-28.

- (26) Ferrario C, Davidson A, Bouganim N, Aloyz R, and Panasci LC (2009) Intrathecal trastuzumab and thiotepa for leptomeningeal spread of breast cancer. *Ann Oncol* 20: 792-795.
- (27) Oliveiram, Braga S, Passos-Coelho JL, Fonseca R, and Oliveira J (2011) Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 127:841-844.
- (28) Stemmler HJ, Schmitt M, Harbeck N, Willems A, Bernhard H, Lassig D, Schoenberg S, and Heinemann V (2006) Application of intrathecal trastuzumab (Herceptintrade mark) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER2- overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 15: 1373-1377.
- (29) Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001 Jan,84(2), 157-163.
- (30) Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009 Nov 1,27(31), 5278-5286.
- (31) Nam BH, Kim SY, Han HS, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, and Ro J (2008) Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):R20.
- (32) Church DN, Modgil R, Guglani S, et al. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008 Jun,31(3), 250-254..

- (33) Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007 Dec,85(3), 311-317.
- (34) Bidard FC, Llossignol D, Larsimont D, Piccart M, Awada A. Validation of the Institut Curie simplified prognostic score for breast cancer meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2011 Feb,22(2), 480-482.

TABLAS

Tabla 1. Características clínicas generales

	N (%)
Edad	
Mediana (rango)	54.8 (35.9-79.0)
ER	
Positivo	23 (60.5)
Negativo	15 (39.5)
PR	
Positivo	13 (34.2)
Negativo	25 (65.8)
HER2	
Positivo	10 (26.3)
Negativo	28 (73.7)
Grado	
I	0 (0)
II	16 (42.1)
III	20 (52.6)
No conocido	2 (5.3)
Ki67	
<14%	7 (18.4)
≥14%	12 (31.6)
No conocido	19 (50)
Clasificación por Subtipos	
Luminal A	7 (18.4)
Luminal B	12 (31.6)
HER2 positivo	10 (26.3)
Triple Negativo	9 (23.7)

Tabla 2. Características clínicas y patológicas de acuerdo al subtipo tumoral de cancer de mama.

n=38	Phenotype classification n (%)				<i>P</i>
	Luminal A n=7	Luminal B n=12	HER2+ n=10	TNBC n=9	
Edad diagnóstico cancer mama Mediana (rango)	59.7 (38.6-72.8)	50.3 (32.9-63.1)	43.4 (30.3-70.1)	48.1 (33.6-77.6)	
Edad (Dx CL) Mediana (rango)	61.9 (47.8-76.1)	57.5 (36.7-74.2)	51.0 (36.6-70.6)	58.9 (35.9-79.0)	
Estatus Menopáusico Premenopáusica Posmenopáusica	1 (14.3) 6 (85.7)	3 (25) 9 (75)	6 (60) 4 (40)	4 (44.4) 5 (55.6)	0.188
Histología Carcinoma Ductal Carcinoma Lobular Otros	6 (85.7) 1 (14.3) 0 (0)	11 (91.7) 1 (8.3) 0 (0)	10 (100) 0 (0) 0 (0)	78 (88.9) 0 (0) 1 (11.1)	0.466
Estadio al diagnóstico inicial I II III IV	1 (14.3) 3 (42.9) 1 (14.3) 2 (28.6)	0 (0) 6 (50) 5 (41.7) 1 (8.3)	1 (10) 1 (10) 5 (50) 3 (30)	1 (11.1) 4 (44.4) 4 (44.4) 0 (0)	0.389
ECOG 0 1 2 3 4	0 (0) 3 (42.9) 1 (14.3) 3 (42.9) 0 (0)	0 (0) 3 (25) 7 (58.3) 2 (16.7) 0 (0)	0 (0) 3 (30) 7 (70) 0 (0) 0 (0)	0 (0) 3 (33.3) 6 (66.7) 0 (0) 0 (0)	0.104
Número de sitios metastásicos (previo al diagnóstico de CL) 0 <3 ≥3	0 (0) 5 (71.4) 2 (28.6)	0 (0) 11 (91.7) 1 (8.3)	2 (20) 5 (50) 3 (30)	3 (33.3) 4 (44.4) 2 (22.2)	0.090
Sitios Metastásicos Cerebro Hueso Hígado Pulmón Otros	2 (28.6) 7 (100) 4 (57.1) 4 (57.1) 2 (28.6)	1 (8.3) 11 (91.7) 3 (25) 3 (25) 4 (33.3)	6 (60) 6 (60) 6 (60) 2 (20) 4 (40)	3 (33.3) 4 (44.4) 2 (22.2) 4 (44.4) 3 (33.3)	0.079 0.024 0.183 0.333 0.968
Líneas de quimioterapia previas ≤3 >3	5 (71.4) 2 (28.6)	11 (91.7) 1 (8.3)	5 (50) 5 (50)	8 (88.9) 1 (11.1)	0.099

Tabla 3. Características de la Carcinomatosis Leptomeníngea

	N (%)
Síntomas:	
Cefalea	27 (71.1)
Nauseas/vómitos	17 (44.7)
Deficiencia nervios craneales	8 (21.1)
Deficiencia nervios periféricos	10 (26.3)
Signos cerebelosos	17 (44.7)
Convulsiones	6 (15.8)
Afasia motor y disartria	7 (18.4)
Métodos diagnósticos	
Citologías LCR	6 (15.8)
RMN	37 (97.4)
Tratamiento	
Quimioterapia ± Radioterapia	20 (52.6)
Luminal A	3 (42.9)
Luminal B	7 (58.3)
HER2+	5 (50.0)
TN	5 (55.6)
Radioterapia	9 (23.7)
Luminal A	3 (42.9)
Luminal B	3 (25)
HER2+	1 (10.0)
TN	2 (22.2)
Mejor cuidado de soporte	9 (23.7)
Luminal A	1 (14.3)
Luminal B	2 (16.7)
HER2+	4 (40)
TN	2 (22.2)

Tabla 4. Tiempo de enfermedad y datos de supervivencia, de acuerdo al fenotipo de cáncer de mama.

Tiempo (meses)	Luminal A	Luminal B	HER2+	TNBC	<i>p</i>
TTLC Mediana (95% CI)	96.2 (63.3-129.3)	66.3 (33.2-97.4)	43.0 (37.1-48.9)	22.9 (11.1-34.7)	0.035
TTLCMB Mediana (95% CI)	26.0 (4.0-48.0)	23.0 (13.7-32.3)	19.7 (13.2-26.1)	4.9 (0.0-12.9)	0.055
OS Mediana (95% CI)	112.0 (83.5-140.5)	66.4 (31.8-101.1)	59.6 (36.7-82.5)	26.6 (10.0-43.2)	0.024
OSLC Mediana (95% CI)	2.7 (1.2-4.1)	1.3 (0.0-3.2)	3.0 (2.6-3.4)	3.1 (0.0-6.4)	0.296

TTLC: Tiempo del diagnóstico primario de cáncer de mama a carcinomatosis leptomenínea.
 TTLCMB: Tiempo del diagnóstico de cáncer de mama metastásico a carcinomatosis leptomenínea. OS: Supervivencia Global. OSLC: Supervivencia desde el diagnóstico de carcinomatosis leptomenínea.

Tabla 5. Factores pronósticos de OSLC**a) Análisis Univariado**

	Mediana (95% CI) (meses)	<i>P</i>
Fenotipo cáncer mama		
Luminal A	2.7 (1.2-4.1)	0.296
Luminal B	1.3 (0.0-3.2)	
Her2 positive	3.0 (2.6-3.4)	
TN	3.1 (0.0-6.4)	
ECOG		
0-2	2.9 (1.8-4.0)	0.003
3-4	1.0 (0.6-1.3)	
Líneas de QT previas		
≤3	2.7 (1.8-3.6)	0.755
>3	2.1 (1.3-2.9)	
ER		
Positivo	2.2 (1.3-3.1)	0.486
Negativo	3.0 (1.7-4.4)	
Número de sitios metastásicos		
No	1.5 (0.7-2.4)	0.173
≥1	2.8 (1.9-3.7)	
Edad		
< mediana edad	2.9 (1.6-4.2)	0.453
> mediana edad	2.2 (1.0-3.3)	
Tratamiento CL		
QT±RT	5.9 (2.1-9.7)	<0.00001
RT	1.2 (0.9-1.6)	
BSC	1.4 (1.2-1.7)	

b) Análisis Multivariado

	Mediana (95% CI) (meses)	<i>P</i>
ECOG	2.4 (0.8-7.1)	0.126
Tratamiento CL	1.7 (1.1-2.6)	0.018