



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, mayo del 2023

Señores  
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN  
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

María Fernanda Velasco Hoyos, con C.C. No. 1.061.761.137,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado frecuencia de carcinomatosis leptomeníngea en pacientes con tumores sólidos sometidos a punción lumbar en un hospital de tercer nivel en el sur de Colombia entre marzo de 2018 y junio de 2022 presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de especialista en medicina interna;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Frecuencia de carcinomatosis leptomenígea en pacientes con tumores sólidos sometidos a punción lumbar en un hospital de tercer nivel en el sur de Colombia entre marzo de 2018 y junio DE 2022

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Velasco Hoyos	María Fernanda

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cárdenas Losada	Luis Felipe
Cortés Guzmán	José Santiago
González Manrique	Guillermo

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Especialista en Medicina Interna

**FACULTAD:** Salud

**PROGRAMA O POSGRADO:** Especialización en Medicina Interna

**CIUDAD:** Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 92

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas\_\_\_ Fotografías\_\_\_ Grabaciones en discos\_\_\_ Ilustraciones en general\_  \_\_\_  
Grabados\_\_\_ Láminas\_\_\_ Litografías\_\_\_ Mapas\_\_\_ Música impresa\_\_\_ Planos\_\_\_  
Retratos\_\_\_ Sin ilustraciones\_\_\_ Tablas o Cuadros\_  \_

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento:

**MATERIAL ANEXO:**



**PREMIO O DISTINCIÓN** (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

Español

Inglés

- |                                  |                               |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1. Carcinomatosis Leptomeningeal | Leptomeningeal carcinomatosis |
| 2. Cáncer                        | Cancer                        |
| 3. Quimioterapia intratecal      | Intrathecal chemotherapy      |
| 4. Líquido cefalorraquídeo       | Cerebrospinal fluid           |
| 5. Cáncer metastásico            | Metastatic cancer             |

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

La carcinomatosis leptomeningea (CLM o LMD, por sus siglas en inglés) es una complicación rara pero frecuentemente letal de los estadios usualmente avanzados de los tumores sólidos, en su mayoría cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas debido a la participación simultánea de múltiples áreas del eje craneoespinal. El diagnóstico a menudo requiere un alto índice de sospecha y se confirma mediante neuroimagen y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). En Colombia existen reportes de caso aislados en pacientes con adenocarcinoma gástrico (8)(9) que desarrollaron carcinomatosis leptomeningea. No encontramos en la búsqueda de la literatura reportes o datos epidemiológicos sobre prevalencia o incidencia de la enfermedad en pacientes con tumores sólidos, los últimos datos del observatorio nacional de cáncer (10) reportan una incidencia de cáncer de próstata de 44.3 por 100.000 habitantes, Cáncer (CA) de mama de 37.5 por 100.000 habitantes, CA de cervix 19 por 100.000 habitantes, CA de pulmón en hombres 13 por 100.000 habitantes, CA de colon y recto para ambos géneros 12 por 100.000 habitantes; sin datos reportados en el observatorio sobre la prevalencia de CLM en este tipo de pacientes con tumores sólidos.

Ante esta ausencia de datos epidemiológicos locales, y teniendo en cuenta la elevada mortalidad y la corta supervivencia de la enfermedad; situación que a través del tiempo ha venido mejorando con las nuevas terapias, surge la necesidad de conocer qué tan prevalente es la enfermedad en nuestro medio y qué factores pudiesen estar asociados a esta complicación oncológica en los pacientes atendidos en la institución. Este es un trabajo con la intención de describir los casos de



CLM confirmada por citológico o mediante resonancia en un centro de referencia del Sur del país; perfil epidemiológico que nos permitirá a su vez establecer la necesidad de estudios adicionales respecto a pronóstico y mortalidad, o el requerimiento de nuevos protocolos diagnósticos y terapéuticos.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

Leptomeningeal carcinomatosis (CLM or LMD) is a rare but frequently lethal complication of the usually advanced stages of solid tumors, mostly lung cancer, breast cancer, and melanoma. Patients can present with a wide range of signs and symptoms due to the simultaneous involvement of multiple areas of the craniospinal axis. The diagnosis often requires a high index of suspicion and is confirmed by neuroimaging and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. In Colombia there are isolated case reports in patients with gastric adenocarcinoma (8)(9) who developed leptomeningeal carcinomatosis. In the literature search, we did not find reports or epidemiological data on the prevalence or incidence of the disease in patients with solid tumors. The latest data from the National Cancer Observatory (10) report an incidence of prostate cancer of 44.3 per 100,000 inhabitants, Cancer (AC) of the breast of 37.5 per 100,000 inhabitants, CA of the cervix 19 per 100,000 inhabitants, CA of the lung in men 13 per 100,000 inhabitants, CA of the colon and rectum for both genders 12 per 100,000 inhabitants; No data reported in the observatory on the prevalence of CLM in this type of patients with solid tumors.

Given this absence of local epidemiological data, and taking into account the high mortality and short survival of the disease; situation that over time has been improving with new therapies, the need arises to know how prevalent the disease is in our environment and what factors could be associated with this oncological complication in patients treated at the institution. This is a work with the intention of describing the cases of CLM confirmed by cytology or by resonance in a reference center in the South of the country; epidemiological profile that will allow us to establish the need for additional studies regarding prognosis and mortality, or the requirement of new diagnostic and therapeutic protocols.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre Presidente Jurado: Mario Alberto Zebalita Orozco

Firma:

Nombre Jurado: Adriana Zamora Suarez



<b>CÓDIGO</b>	<b>AP-BIB-FO-07</b>	<b>VERSIÓN</b>	<b>1</b>	<b>VIGENCIA</b>	<b>2014</b>	<b>PÁGINA</b>	<b>4 de 4</b>
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Firma: *Adriana Jarama Suárez*

Nombre Jurado:

Firma:

**Frecuencia De Carcinomatosis Leptomenígea En Pacientes Con Tumores Sólidos  
Sometidos A Punción Lumbar En Un Hospital De Tercer Nivel En El Sur De Colombia  
Entre Marzo De 2018 Y Junio De 2022**

María Fernanda Velasco Hoyos

Universidad Surcolombiana  
Facultad De Salud  
Especialización En Medicina Interna  
Neiva - Huila  
2023

**Frecuencia De Carcinomatosis Leptomenígea En Pacientes Con Tumores Sólidos  
Sometidos A Punción Lumbar En Un Hospital De Tercer Nivel En El Sur De Colombia  
Entre Marzo De 2018 Y Junio De 2022**

María Fernanda Velasco Hoyos

Trabajo de grado como requisito para optar por el título de: Especialista en Medicina  
Interna

Tutores temáticos:

Guillermo González Manrique – Médico Internista, Neurólogo.

Luis Felipe Cárdenas Losada – Médico Internista, Hemato-oncólogo.

Asesor metodológico:

José Santiago Cortés Guzmán- Médico epidemiólogo.

Universidad Surcolombiana

Facultad De Salud

Especialización En Medicina Interna

Neiva - Huila

2023

**Nota de aceptación**

--Aprobado en Mayo de 2023--

-----  
-----  
-----  
-----  
-----



\_\_\_\_\_  
Firma del presidente del jurado

Adriana Favora Suárez

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

## **Agradecimientos**

A mi amada familia por ser siempre mi más grande motivación, a Dios por darme las herramientas necesarias para superar cada dificultad, a mis profesores por todas sus enseñanzas y su continuo apoyo en este arduo proceso.

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo a mi familia, pilar fundamental en mi vida; quienes en cada momento de la especialidad fueron apoyo incondicional, y porque a pesar de los momentos difíciles me inspiraron y motivaron con sonrisas y abrazos, para seguir dando lo mejor.

## Contenido

	Pág.
Introducción	15
1. Justificación .....	17
2. Planteamiento Del Problema .....	19
3. Pregunta De Investigación.....	20
4. Objetivos.....	21
4.1. OBJETIVO GENERAL .....	21
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
5. Marco Teórico .....	23
5.1. FISIOPATOLOGÍA.....	23
5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	25
5.3. DIAGNÓSTICO .....	26
5.4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES Y PRONÓSTICO.....	31
5.5. TRATAMIENTO.....	32
6. Materiales y Métodos .....	34
6.1. TIPO DE ESTUDIO .....	34
6.2. PERÍODO DE ESTUDIO.....	34
6.3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	34
6.4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS .....	35
6.5. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN .....	35
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
7. Cronograma de la Investigación .....	36

8.	Recursos.....	37
8.1.	RECURSOS HUMANOS .....	37
8.2.	RECURSOS FINANCIEROS .....	37
9.	Consideraciones Éticas .....	39
9.1.	ALCANCE.....	39
9.2.	RIESGOS.....	39
9.3.	IMPACTO.....	40
9.4.	COSTO – BENEFICIO.....	40
9.5.	BENEFICIO PARA EL PARTICIPANTE.....	40
9.6.	BENEFICIO PARA LOS INVESTIGADORES .....	41
9.7.	BENEFICIO PARA LA INSTITUCIÓN .....	41
9.8.	CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN .....	41
9.9.	CONFLICTO DE INTERÉS .....	42
10.	Resultados.....	43
11.	Discusión .....	55
12.	Recomendaciones .....	65
	Referencias Bibliográficas .....	68
	Anexos.....	78

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Distribución de los pacientes en cuanto al género.....	44
Tabla 2.	Distribución del tipo de tumor para la población general. ....	46
Tabla 3.	Diagnóstico Histopatológico .....	47
Tabla 4.	Perfil de receptores hormonales en las pacientes con ca de mama. ....	48
Tabla 5.	Estadio de la enfermedad y temporalidad de la enfermedad hasta el diagnóstico de Clm.....	48
Tabla 6.	Características Clínicas.....	49
Tabla 7.	Principales características del citoquímico de Lcr .....	49
Tabla 8.	Características del citológico de Lcr .....	51
Tabla 9.	Tratamiento Oncológico Previo.....	52
Tabla 10.	Principales diferencias entre los estudios encontrados y el presente estudio. ....	67
Tabla 11.	Resumen De Las Características De Las Mujeres Con Tumores Sólidos Y Clm ...	83
Tabla 12.	Resumen De Las Características De Los Hombres Con Tumores Sólidos Y Cl ....	86

## Lista De Figuras

	Pág.
Figura 1. Comportamiento de la edad según el género.....	44
Figura 2. Area de procedencia .....	45
Figura 3. Estado nutricional según imc.....	45
Figura 4. Distribución del tipo de tumor según el género (mujeres) .....	46
Figura 5. Hallazgos en la resonancia cerebral simple y contrastada.....	50
Figura 6. Tratamiento posterior al diagnóstico de clm .....	53
Figura 7. Tiempo de supervivencia.....	54

## Lista De Anexos

	Pág.
Anexos A. Operacionalización de variables .....	87

## Resumen

La carcinomatosis leptomeníngea (CLM o LMD, por sus siglas en inglés) es una complicación rara pero frecuentemente letal de los estadios usualmente avanzados de los tumores sólidos, en su mayoría cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas debido a la participación simultánea de múltiples áreas del eje craneoespinal. El diagnóstico a menudo requiere un alto índice de sospecha y se confirma mediante neuroimagen y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). En Colombia existen reportes de caso aislados en pacientes con adenocarcinoma gástrico (8)(9) que desarrollaron carcinomatosis leptomeníngea. No encontramos en la búsqueda de la literatura reportes o datos epidemiológicos sobre prevalencia o incidencia de la enfermedad en pacientes con tumores sólidos, los últimos datos del observatorio nacional de cáncer (10) reportan una incidencia de cáncer de próstata de 44.3 por 100.000 habitantes, Cáncer (CA) de mama de 37.5 por 100.000 habitantes, CA de cérvix 19 por 100.000 habitantes, CA de pulmón en hombres 13 por 100.000 habitantes, CA de colon y recto para ambos géneros 12 por 100.000 habitantes; sin datos reportados en el observatorio sobre la prevalencia de CLM en este tipo de pacientes con tumores sólidos.

Ante esta ausencia de datos epidemiológicos locales, y teniendo en cuenta la elevada mortalidad y la corta supervivencia de la enfermedad; situación que a través del tiempo ha venido mejorando con las nuevas terapias, surge la necesidad de conocer qué tan prevalente es la enfermedad en nuestro medio y qué factores pudiesen estar asociados a esta complicación

oncológica en los pacientes atendidos en la institución. Este es un trabajo con la intención de describir los casos de CLM confirmada por citológico o mediante resonancia en un centro de referencia del Sur del país; perfil epidemiológico que nos permitirá a su vez establecer la necesidad de estudios adicionales respecto a pronóstico y mortalidad, o el requerimiento de nuevos protocolos diagnósticos y terapéuticos.

Palabras Claves: Carcinomatosis Leptomeningeal, Cáncer, Quimioterapia intratecal, Líquido cefalorraquídeo, Cáncer metastásico

## ABSTRAC

Leptomeningeal carcinomatosis (CLM or LMD) is a rare but frequently lethal complication of the usually advanced stages of solid tumors, mostly lung cancer, breast cancer, and melanoma. Patients can present with a wide range of signs and symptoms due to the simultaneous involvement of multiple areas of the craniospinal axis. The diagnosis often requires a high index of suspicion and is confirmed by neuroimaging and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. In Colombia there are isolated case reports in patients with gastric adenocarcinoma (8)(9) who developed leptomeningeal carcinomatosis. In the literature search, we did not find reports or epidemiological data on the prevalence or incidence of the disease in patients with solid tumors. The latest data from the National Cancer Observatory (10) report an incidence of prostate cancer of 44.3 per 100,000 inhabitants, Cancer (AC) of the breast of 37.5 per 100,000 inhabitants, CA of the cervix 19 per 100,000 inhabitants, CA of the lung in men 13 per 100,000 inhabitants, CA of the colon and rectum for both genders 12 per 100,000 inhabitants; No data reported in the observatory on the prevalence of CLM in this type of patients with solid tumors.

Given this absence of local epidemiological data, and taking into account the high mortality and short survival of the disease; situation that over time has been improving with new therapies, the need arises to know how prevalent the disease is in our environment and what factors could be associated with this oncological complication in patients treated at the institution. This is a work with the intention of describing the cases of CLM confirmed by cytology or by resonance in a reference center in the South of the country; epidemiological

profile that will allow us to establish the need for additional studies regarding prognosis and mortality, or the requirement of new diagnostic and therapeutic protocols.

Keyword: Leptomeningeal carcinomatosis, Cancer, Intrathecal chemotherapy, Cerebrospinal fluid, Metastatic cancer

## Introducción

La carcinomatosis leptomenígea (CLM o LMD, por sus siglas en inglés) es una complicación rara pero frecuentemente letal de los estadios usualmente avanzados de los tumores sólidos, en su mayoría cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma. Los pacientes pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas debido a la participación simultánea de múltiples áreas del eje craneoespinal. El diagnóstico a menudo requiere un alto índice de sospecha y se confirma mediante neuroimagen y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

La enfermedad leptomenígea se diagnostica en aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer metastásico (1), pero la afectación no diagnosticada o asintomática es más común. En la autopsia, la frecuencia de carcinomatosis leptomenígea promedia el 20% y es mucho más alta con ciertos tipos de tumores (2). Las metástasis cerebrales coexistentes están presentes en el 50 al 80% de los pacientes en series recientemente reportadas (3) Los tumores sólidos más comunes que dan lugar a CLM son el cáncer de mama en un 12 a 35% de los casos, el cáncer de pulmón con un 10 a un 26%, melanoma 5 a 25 %, neoplasias malignas gastrointestinales 4 a 14 % y cánceres de origen primario desconocido 1-7% (4) (5). En las mujeres con cáncer de mama, el carcinoma lobulillar infiltrante y las neoplasias positivas para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) tienen predilecciones particulares para hacer metástasis en las leptomeninges (6), en el caso de los pacientes con cáncer de pulmón, aquellos que tienen mutaciones EGFR también tienen un riesgo incrementado de desarrollar CLM (7).

En Colombia existen reportes de caso aislados en pacientes con adenocarcinoma gástrico (8)(9) que desarrollaron carcinomatosis leptomenígea. No encontramos en la búsqueda de la literatura reportes o datos epidemiológicos sobre prevalencia o incidencia de la enfermedad en pacientes con tumores sólidos, los últimos datos del observatorio nacional de cáncer (10) reportan una incidencia de cáncer de próstata de 44.3 por 100.000 habitantes, Cáncer (CA) de mama de 37.5 por 100.000 habitantes, CA de cérvix 19 por 100.000 habitantes, CA de pulmón en hombres 13 por 100.000 habitantes, CA de colon y recto para ambos géneros 12 por 100.000 habitantes; sin datos reportados en el observatorio sobre la prevalencia de CLM en este tipo de pacientes con tumores sólidos.

Ante esta ausencia de datos epidemiológicos locales, y teniendo en cuenta la elevada mortalidad y la corta supervivencia de la enfermedad; situación que a través del tiempo ha venido mejorando con las nuevas terapias, surge la necesidad de conocer qué tan prevalente es la enfermedad en nuestro medio y qué factores pudiesen estar asociados a esta complicación oncológica en los pacientes atendidos en la institución. Este es un trabajo con la intención de describir los casos de CLM confirmada por citológico o mediante resonancia en un centro de referencia del Sur del país; perfil epidemiológico que nos permitirá a su vez establecer la necesidad de estudios adicionales respecto a pronóstico y mortalidad, o el requerimiento de nuevos protocolos diagnósticos y terapéuticos.

## 1. Justificación

En los Estados Unidos, del 1 al 8 % de los pacientes con cáncer son diagnosticados con CLM, con aproximadamente 110.000 casos de CLM por año. La CLM se encuentra en el 1 al 5 % de los pacientes con tumores sólidos y de pacientes con tumores cerebrales primarios. La incidencia exacta de CLM es difícil de determinar, ya que el examen macroscópico en la autopsia puede pasar por alto los signos de CLM, y la inspección patológica microscópica puede ser normal si la siembra es multifocal o si se examina un área no afectada del SNC. Además del cáncer de mama, los adenocarcinomas son los tumores más comunes que metastatizan a las leptomeninges, principalmente en el contexto de cáncer de pulmón y cáncer gástrico, seguidos del melanoma. De los pacientes con CA de pulmón de células no pequeñas, 30-64% tienen metástasis en el SNC, de los cuales 4-7% coexisten con CLM (3)(4)(5).

Siendo este tipo de tumores tan frecuentes en nuestro medio, con incidencias reportadas entre 13 a 37 por cada 100.000 habitantes (10), sin conocer la incidencia aproximada de la CLM, es de vital importancia que se identifique el comportamiento local de una complicación rara pero no infrecuente y comúnmente letal en este grupo de pacientes. Teniendo en cuenta que, a la fecha, existen nuevas técnicas de estudio molecular a nivel del LCR que permitirían una identificación más temprana de esta entidad para a su vez brindar opciones de tratamiento, idealmente bajo terapia combinada en aras de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes oncológicos atendidos en nuestra institución.

Adicionalmente, obtener un perfil epidemiológico y establecer posibles relaciones entre las características de base tanto del paciente como de la neoplasia, incita a la proyección de futuras investigaciones que nos permitan confirmar tales asociaciones.

## 2. Planteamiento Del Problema

La carcinomatosis leptomeníngea es una complicación rara pero potencialmente letal de las pacientes con cáncer, en las últimas décadas se han desarrollado nuevas estrategias de reconocimiento y tratamiento temprano en pro de mejorar la sobrevida en este tipo de población como la terapia intratecal ya usada previamente en las neoplasias hematológicas.

Sin embargo, se desconoce la frecuencia y el impacto de esta complicación en los pacientes con tumores sólidos atendidos en nuestra institución que fueron llevados a estudio citológico de LCR, ante dicha ausencia de datos locales es de vital importancia que se realicen estudios que nos sirvan de punto de partida para posibles intervenciones futuras en el marco del proceso de atención integral de la población oncológica Huilense, siendo nuestra institución un centro de referencia en el Sur del país.

### 3. **Pregunta De Investigación**

¿Cuál es la frecuencia de carcinomatosis leptomenígea en pacientes con tumores sólidos que fueron sometidos a punción lumbar en un hospital de tercer nivel en el Sur de Colombia entre marzo de 2018 y junio de 2022?

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo General

Establecer la frecuencia de la carcinomatosis leptomeningea en pacientes con tumores sólidos que fueron llevados a punción lumbar y estudio citológico de LCR en un hospital de tercer nivel en Neiva-Huila-Colombia entre marzo de 2018 - junio de 2022.

### 4.2. Objetivos Específicos

- Estimar una prevalencia de período con los datos obtenidos en el estudio.
- Describir las principales características sociodemográficas de los pacientes con tumores sólidos y CLM atendidos en el HUN entre marzo de 2018 y junio de 2022.
- Describir las características del citoquímico de LCR en los pacientes con tumores sólidos y CLM atendidos en el HUN entre marzo de 2018 y junio de 2022.
- Identificar el tipo histopatológico predominante de los pacientes con tumores sólidos y CLM atendidos en el HUN entre marzo de 2018 y junio de 2022.
- Describir los principales hallazgos radiológicos en la RNM cerebral de los pacientes con tumores sólidos y CLM atendidos en el HUN entre marzo de 2018 y junio de 2022.
- Establecer el tiempo entre el diagnóstico del cáncer y el diagnóstico de CLM en los pacientes con tumores sólidos y CLM atendidos en el HUN entre marzo de 2018 y junio de 2022.

- Describir el tiempo de supervivencia de los pacientes con CLM por tumores sólidos entre marzo de 2018 y junio de 2022.

## 5. Marco Teórico

La carcinomatosis leptomenígea (CLM) es una complicación rara pero frecuentemente letal de los estadios usualmente avanzados de los tumores sólidos, en su mayoría cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma, se diagnostica en aproximadamente el 5% al 8% de los pacientes con cáncer metastásico (1)(11), pero la afectación no diagnosticada o asintomática es más común, de hecho, en las autopsias, la frecuencia de CLM alcanza hasta el 20% y es mucho más alta para ciertos tipos de tumores (12). Las metástasis cerebrales coexistentes o previas están presentes en el 40% de los pacientes en las series modernas (13).

### 5.1. Fisiopatología

Clásicamente se han descrito tres membranas que rodean el cerebro y la médula espinal: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Recientemente se ha demostrado la existencia de una cuarta capa menígea que divide el espacio subaracnoideo en dos compartimientos, denominada membrana subaracnoidea similar a la linfática (SLYM) (52). La duramadre también se conoce como paquimeninges, mientras que la aracnoides y la piamadre se denominan colectivamente leptomeninges. El espacio subaracnoideo se encuentra entre la aracnoides y la piamadre y contiene líquido cefalorraquídeo (LCR) y arterias que penetran en el parénquima cerebral. La afectación tumoral de las leptomeninges, que se distingue del tumor que afecta a la duramadre/paquimeninges, permite que las células malignas se diseminen por todo el espacio subaracnoideo, viajen a sitios distantes, se asienten y crezcan (14).

Las células tumorales pueden acceder al LCR de varias formas. La diseminación hematológica a través de los vasos aracnoideos o la extensión directa desde el parénquima cerebral son probablemente los medios más comunes. Otras rutas posibles incluyen la diseminación desde las metástasis del plexo coroideo hacia el LCR; extensión directa de metástasis vertebrales, subdurales o epidurales; invasión retrógrada a lo largo de los nervios periféricos o craneales al espacio subaracnoideo; y tumores raros de novo que surgen en las meninges, incluidos linfoma, melanoma y varios sarcomas (p. ej., tumores malignos de la vaina de los nervios periféricos) (15)(16).

Varios mecanismos fisiopatológicos diferentes pueden causar síntomas clínicos característicos: Aumento de la presión intracraneal, ya sea debido al efecto de masa de un tumor voluminoso después de la invasión neoplásica de las leptomeninges con inflamación asociada, u obstrucción del flujo de LCR que causa hidrocefalia o, con menor frecuencia, obstrucción sin hidrocefalia. La disfunción de los nervios craneales y de las raíces de los nervios raquídeos, causada por la afectación directa del tumor o la disfunción cerebral difusa. La invasión del parénquima cerebral por células tumorales, por lo general a través de los espacios de Virchow-Robin, que puede ocasionar interferencia con la circulación cerebrovascular o competencia con las células cerebrales por metabolitos esenciales, como glucosa y oxígeno, lo que produce síntomas (17).

La afectación tumoral macroscópica se observa comúnmente en la base del cráneo, la cisura de Silvio y la cauda equina. Las células tumorales también pueden invadir los nervios espinales o craneales, la corteza cerebral o la médula espinal.

## 5.2. Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con CLM desarrollan síntomas durante días o semanas. Los signos y síntomas neurológicos multifocales son comunes e indican compromiso multinivel. Los hallazgos de neuroimagen son muy sensibles y muestran realce lineal y/o nodular de las leptomeninges, los nervios craneales y las raíces de los nervios espinales, especialmente la cauda equina. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser anormal, con proteínas elevadas, mayor número de células nucleadas y glucosa disminuida. Si bien la citología positiva es altamente específica, no es tan sensible como las anomalías de neuroimagen. Además, tanto la neuroimagen como el LCR pueden no ser reveladores, especialmente en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (17)(18).

En una serie de 150 pacientes con CLM de tumores sólidos (19), los signos y síntomas de presentación más comunes fueron cefalea (39%), náuseas y vómitos (25%), debilidad en las extremidades (21%), compromiso cerebeloso (17%), alteración del estado de consciencia (16%), diplopía (14%) y debilidad facial (13%). En la misma serie, el 34% de los pacientes presentaron síntomas localizados en un compartimento (cerebral, fosa posterior o columna vertebral), el 39% en dos compartimentos y el 25% en los tres. Solo dos pacientes (1 %) con CLM estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico.

### 5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de metástasis leptomeníngea puede establecerse mediante la evidencia de células malignas en la citología del LCR o el realce leptomeníngeo demostrado por resonancia magnética (RM). Ambos métodos se consideran complementarios en el diagnóstico, ya que la citología del LCR puede ser patológica en algunos casos con imágenes normales y viceversa. (53)

Para el diagnóstico, la resonancia magnética nuclear (RMN) simple y contrastada con gadolinio de cerebro y columna a menudo proporciona evidencia importante de CLM. Aunque la resonancia magnética probablemente sea más sensible, con una sensibilidad que oscila entre el 75 al 86% en los diferentes estudios, cuando se compara con una sola muestra de LCR para citología, es menos específica porque un examen citológico falso positivo es raro (18)(20).

En pacientes que no pueden someterse a una resonancia magnética, la tomografía computarizada (TC) con contraste puede mostrar hallazgos similares, aunque con menor sensibilidad que la resonancia magnética. Otra opción de imagen para aquellos que no pueden someterse a una resonancia magnética es la tomografía por emisión de positrones con 18-Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) (21).

Los hallazgos típicos de resonancia magnética cerebral en el compromiso leptomeníngeo incluyen focos realzados nodulares o lineales difusos dentro de los surcos cerebrales y cerebelosos, cisternas o ambos. Los sitios comunes de realce leptomeníngeo anormal son la folia cerebelosa, la superficie cortical y las cisternas basales, particularmente a lo largo de la

superficie ventral del tronco encefálico. Además, los segmentos cisternales de los nervios craneales pueden estar anormalmente engrosados y realzados. La resonancia magnética de alta resolución con contraste a través de la base del cráneo y el tronco encefálico a menudo muestra anomalías de los nervios craneales que no se observan en la resonancia magnética de rutina. Las imágenes en FLAIR pueden mostrar hiperintensidad dentro del espacio subaracnoideo, lo que indica un alto contenido de proteínas en el LCR.

Cualquiera o todos estos hallazgos pueden acompañarse de ventriculomegalia en ausencia o fuera de proporción con el grado de agrandamiento del surco (es decir, hidrocefalia). En adultos mayores y en pacientes tratados previamente con radioterapia, a veces puede ser difícil distinguir la hidrocefalia del agrandamiento ex vacuo de los ventrículos. Los hallazgos de imagen que sugieren hidrocefalia verdadera incluyen hiperintensidad T2 periventricular anormal (que sugiere absorción transependimaria de LCR) y borramiento de surcos (22) (23).

En pacientes que están siendo tratados con el agente anti-angiogénico bevacizumab, el diagnóstico puede ser más difícil porque las características de neuroimagen pueden estar alteradas. El realce leptomeníngeo puede ser mínimo o estar ausente, y las anomalías observadas pueden sugerir vasculitis o vasculopatía de vasos pequeños (24). Los hallazgos clásicos de CLM en el líquido cefalorraquídeo incluyen una concentración alta de proteínas, una concentración baja de glucosa, pleocitosis linfocítica y citología positiva para células malignas. Aunque la mayoría de los pacientes no tienen todas estas características, un examen de LCR completamente normal es poco común. En una de las series más grandes, solo 5 de 104 pacientes con CLM tenían parámetros básicos de LCR completamente normales; de estos, cuatro tenían cáncer de

mama y uno tenía leucemia. El perfil de LCR más común es una combinación de alta concentración de proteínas y pleocitosis linfocítica (25) (26).

El hallazgo diagnóstico definitivo para CLM es la identificación citológica de células malignas dentro del LCR. La especificidad de la citología del LCR es muy alta, ya que los resultados falsos positivos son raros en manos de cito patólogos experimentados. Por el contrario, la sensibilidad de la citología es solo del 80 al 90%, y los resultados falsos negativos pueden ser una fuente de frustración para los médicos y los pacientes, lo que hace necesario repetir las punciones lumbares (LP) y retrasar la terapia (14)(27).

Las recomendaciones específicas para minimizar los resultados falsos negativos incluyen las siguientes (26)(27)(28):

- Se debe reservar un mínimo de 10 ml de LCR únicamente para análisis citológicos. Las muestras de LCR para recuento celular y química (proteínas, glucosa, marcadores tumorales, si corresponde) requieren solo 1 y 3 ml, respectivamente.
- Las muestras deben procesarse con prontitud, incluida la fijación inmediata en una proporción de 1:1 de LCR a fijador a base de etanol. Las muestras no deben reposar durante la noche antes de ser fijadas, incluso si están refrigeradas. Las muestras de citometría de flujo no deben colocarse en fijador.
- La PL debe repetirse si la citología inicial es negativa pero la sospecha clínica es alta, particularmente si los índices básicos son anormales.
- El LCR obtenido más cerca del sitio de los síntomas (es decir, por vía intraventricular o por punción de la columna cervical bajo guía fluoroscópica para los síntomas craneales y

PL para la disfunción de la raíz espinal) puede tener el rendimiento más alto. El LCR extraído de un dispositivo de acceso ventricular permanente puede producir resultados muy diferentes a los del LCR extraído de una PL.

El número óptimo de muestras es incierto. En la mayoría de los casos, se puede obtener una citología positiva con dos muestras separadas con un total de al menos 30 ml, con poco o ningún beneficio obtenido con muestras adicionales. A pesar de estas medidas, la citología del LCR es persistentemente negativa en hasta el 20% de los pacientes con CLM clínica o radiográficamente inequívoca.

Los pacientes en los que se sospecha una CLM deben someterse inicialmente a una historia clínica y un examen físico completos. La historia debe prestar atención específica a los síntomas sutiles que sugieran una afectación multifocal. El examen físico debe incluir un examen neurológico detallado, que puede revelar hallazgos no sugeridos por la historia. Se debe realizar una resonancia magnética del cerebro y la columna con contraste en todos los pacientes con sospecha de CLM. La resonancia magnética del cerebro debe incluir imágenes de alta resolución con contraste a través de la base del cráneo y el tronco del encéfalo para detectar metástasis con compromiso de los nervios craneales o para evaluar diferenciales alternativos para el compromiso de los pares craneales. También se debe prestar especial atención al tamaño ventricular. Idealmente, las resonancias magnéticas deben obtenerse antes de la punción lumbar, evitando así artefactos de imágenes posteriores a la PL que podrían confundirse con CLM (29)(30).

La PL no siempre es necesaria cuando existen hallazgos definitivos en las imágenes que establecen el diagnóstico. La PL es esencial cuando las imágenes son negativas o existe la preocupación de que el paciente tenga una presión intracraneal (PIC) elevada, independientemente de los hallazgos de las imágenes. La PL debe diferirse en pacientes con grandes masas intracraneales o espinales debido al riesgo de herniar. El líquido cefalorraquídeo (LCR) debe enviarse de forma rutinaria para recuento celular, diferencial, proteína total, glucosa y citología (31). El análisis del LCR de las células tumorales circulantes (CTC) es un complemento útil de la citología cuando está disponible (32) (47)(48), en un estudio realizado en 34 pacientes con CLM y cáncer HER2 positivo (49), se identificaron CTC en LCR en el 87% de los pacientes. La mediana de CTC en LCR fue de 22 CTC (rango 0-200) por 3 mL. Se ha considerado  $\geq 1$  CSF-CTC/mL como el punto de corte óptimo para el diagnóstico de CLM, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 95 % (50). Además de contribuir con el diagnóstico, el uso de esta técnica ha representado implicaciones pronósticas, en pacientes con carcinoma de mama metastásico, los niveles de CTC iguales o superiores a 5 CTC por 7,5 ml en sangre se correlacionaron con una mediana de supervivencia libre de progresión y una mediana de supervivencia general más cortas en comparación con pacientes con niveles de CTC inferiores a 5 por 7,5 ml de sangre total; Los niveles de CTC también se han correlacionado con la progresión radiográfica de la enfermedad, lo que demuestra su uso potencial como biomarcador de la respuesta al tratamiento (51).

#### 5.4. Diagnósticos Diferenciales Y Pronóstico

Varias condiciones pueden imitar la presentación clínica o los patrones de realce de la resonancia magnética observados en pacientes con CLM. Estos incluyen enfermedad metastásica en compartimentos adyacentes del sistema nervioso (p. ej., base del cráneo, duramadre o parénquima cerebral superficial), enfermedades infecciosas y autoinmunes que afectan las leptomeninges y/o las raíces nerviosas, efectos tardíos de tratamientos previos (33). La CLM de tumores sólidos suele ser un desarrollo de etapa tardía asociado con un pronóstico de tres a cuatro meses (34). Los objetivos del tratamiento incluyen estabilizar o mejorar la función neurológica y paliar los síntomas. Ocasionalmente se logra una supervivencia extendida.

A pesar de las mejoras en el pronóstico de algunos pacientes con metástasis cerebrales parenquimatosas de cáncer de mama o cáncer de pulmón, el pronóstico de los pacientes con metástasis a las leptomeninges, no ha cambiado notablemente en la última década aún con terapia combinada. Como ejemplo, en una serie retrospectiva de 68 mujeres (35) con cáncer de mama metastásico que tenían evidencia de CLM, la mediana de supervivencia general fue de cuatro meses y la tasa de supervivencia al año fue del 13 %. En el análisis multivariado, los factores independientes asociados con la supervivencia fueron: conversión a citología negativa HR para mortalidad 0,42, IC del 95 % 0,20-0,89), ausencia de metástasis sistémicas (es decir, metástasis limitadas a LM con o sin metástasis cerebrales; HR 0,42, IC 95% 0,19-0,91) y tratamiento de modalidad combinada (HR 0,24, IC 95% 0,09-0,63). La enfermedad leptomeníngea es relativamente más común en pacientes con cáncer de mama lobulillar con receptor de estrógeno positivo, la supervivencia es más larga entre aquellos con HER2 positivo y

más corta para aquellos con enfermedad triple negativa (5,2 vs. 2,5 meses). De manera similar, en el cáncer de pulmón de célula la mediana de supervivencia general fue de cuatro meses y la tasa de supervivencia al año fue del 13 % no pequeña con CLM, los tumores con mutación EGFR o reordenamiento de la ALK tienen el potencial de una supervivencia más prolongada (12 a 18 meses) en comparación con los pacientes sin una mutación (36) (37).

### 5.5. Tratamiento

Los objetivos primarios del tratamiento incluyen el control de los síntomas y el impacto en la calidad de vida de los pacientes, evitando al mismo tiempo la toxicidad. En ausencia de estudios controlados aleatorios grandes, la elección de la terapia siempre es controvertida. Los enfoques terapéuticos comunes incluyen la radioterapia en las ubicaciones anatómicas sintomáticas y los sitios donde las neuroimágenes han revelado presencia de lesiones, seguida de quimioterapia intratecal (38). La radiación en el sitio local de la lesión se usa principalmente para aliviar los síntomas neurológicos, al reducir la enfermedad voluminosa se aumenta la perfusión quimioterapéutica en áreas con flujo deficiente. La quimioterapia intratecal puede entonces reducir las células tumorales en el LCR y los depósitos leptomeníngeos, evitando la siembra adicional. La quimioterapia sistémica se puede agregar al régimen de tratamiento para tratar el tumor primario y prolongar la supervivencia (39). Por ejemplo, en un estudio retrospectivo de 30 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas complicado con CLM, Riess et al. encontraron que recibir un régimen sistémico que contenía pemetrexed, bevacizumab o un inhibidor de la tirosina quinasa demostró una disminución estadísticamente significativa del riesgo de muerte (HR 0,24;  $p = 0,007$ ) (40). Además del manejo de la enfermedad, los

tratamientos sintomáticos incluyen ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos y la medicación anticonvulsivante.

## 6. Materiales y Métodos

### 6.1. Tipo De Estudio

Se realizará un estudio con enfoque cuantitativo, observacional, retrospectivo, de corte transversal.

Lugar: HUHMP. Es un centro de tercer nivel de atención de la capital del departamento del Huila. Centro de referencia para el suroccidente colombiano.

### 6.2. Período De Estudio

01 de marzo de 2018 a 01 de junio de 2022

### 6.3. Población y Muestra

Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años con tumores sólidos en quienes se haya realizado al menos una punción lumbar con estudio citológico de LCR en el HUHMP y se haya confirmado el diagnóstico de CML por estudio citológico o estudio de resonancia, entre el 01 de marzo de 2018 y el 01 de junio de 2022.

Se excluyeron todos los pacientes en quienes posterior a la realización de la historia clínica completa, imágenes pertinentes y estudios de LCR se confirmó un diagnóstico final diferente a la CML o aquellos pacientes que fallecieron antes de obtener un diagnóstico final.

#### **6.4. Técnicas Y Procedimientos Para Recolección De Datos**

A partir de los registros de reporte de patologías institucional, RESPATCORE, se revisarán todos los reportes de patologías de líquidos corporales procesados en el periodo de estudio para identificar los casos sospechosos de CLM por tumores sólidos. Una vez identificadas los pacientes, se revisará su historia clínica para extraer los datos pertinentes de la historia clínica.

#### **6.5. Codificación y Tabulación**

Los datos recolectados serán consignados en una base de datos, realizada en el software Microsoft Excel 2021. A cada participante se le asignará un código que lo identifique, pero no quede relacionado directamente con sus datos de identificación, de manera que permanezca anónimo.

#### **6.6. Análisis Estadístico**

Se estimará la proporción de pacientes con tumores sólidos que presentan CLM. Se aplicará estadística descriptiva: en las variables razón se usarán medidas de tendencia central y de dispersión, las variables nominales se expresarán con frecuencias y porcentajes. Se usará el paquete estadístico GRAPHPAD PRISM. V 9.

## 7. Cronograma de la Investigación

Actividad/Mes	1 -11/2022	1 2-2022	0	1/2023	0 2/2023
Revisión de bibliografía	X				
Elaboración anteproyecto	X				
Marco teórico	X				
Elaboración de la metodología	X				
Elaboración del instrumento	X				
Aprobación comité de bioética			x		
Recolección de información			x		
Procesamiento de información			x		
Análisis de resultados			x		
Elaboración del informe final			x	x	
Presentación de resultados					x
Sometimiento de artículo científico a revista indexada nacional o internacional					x

## 8. Recursos

### 8.1. Recursos Humanos

Cuatro profesionales del área de la salud, a relacionar a continuación:

- Médico Especialista en Medicina Interna y Neurología clínica
- Médico Especialista en Medicina Interna y Hemato-oncología
- Médico Residente de tercer año de Medicina Interna
- Médico Especialista en Epidemiología

### 8.2. Recursos Financieros

Médico Especialista en Medicina Interna y Neurología clínica:	\$ 100.000/h	\$
		2.000.000
Médico Especialista en Medicina Interna y Hemato-oncología: 4 horas mensuales Total:	\$ 100.000/h	\$
		2.000.000
Médico Residente de tercer año de Medicina Interna:	\$50.000/h	\$
		10'000.000
Asesoría Metodológica: Médico epidemiólogo	\$100.000 pesos/h	\$
		2'000.000
<b>TOTAL</b>		<b>\$</b>
		<b>16'000.000</b>

**Fuentes de financiación:** Autofinanciamiento

## Presupuesto

RECURSOS	TIPO	CAND.	VALOR
HUMANOS	Asesor	1	\$ 2'000.000
	metodológico		mcte
	Investigadores	3	\$14'000.000
			mcte
		Total	\$16'000.000
			mcte

## 9. Consideraciones Éticas

### 9.1. Alcance

El objetivo del presente proyecto es generar conocimiento científico que potencialmente beneficie a las pacientes con esta complicación de su enfermedad oncológica de base y a las diferentes sociedades científicas tanto en la ciudad de Neiva y el departamento del Huila, como a nivel nacional e internacional en poblaciones con características similares a la de nuestra población.

### 9.2. Riesgos

Teniendo en cuenta que este estudio es descriptivo de tipo retrospectivo, según el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud ésta investigación está exenta de riesgos y sujeta a los siguientes lineamientos “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran : revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Para el desarrollo de este trabajo de investigación, se preservarán y se garantizarán todos los derechos de los sujetos incluidos en el estudio de manera que no se vea vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos. Se tuvieron en cuenta los siguientes:

código de Núremberg, Declaración de Helsinki, informe de Belmont. Según la resolución 8430 de 1993, la presente es una investigación sin riesgo.

### **9.3. Impacto**

Se espera que mejore la atención clínica de los pacientes con CA de mama puedan tener una detección más temprana de CLM. A mediano y largo plazo, se espera que con los resultados de la investigación se formulen estudios adicionales que permitan identificar los factores de riesgo asociados con CLM para poder desarrollar estrategias que ayuden a prevenir esta complicación oncológica. El presente estudio fomenta la colaboración entre diferentes estamentos académicos del HUHMP y la Universidad Surcolombiana para el desarrollo de trabajos de investigación

### **9.4. Costo – Beneficio**

La totalidad de los costos tanto para el desarrollo del proyecto como para la publicación de sus resultados, serán asumidos por los investigadores. Este proyecto no implica ningún gasto adicional para las entidades participantes ni para la población objeto de estudio

### **9.5. Beneficio Para El Participante**

Los participantes no se beneficiarán del estudio directamente; aportarán al conocimiento y la academia. Se beneficiarán los pacientes con tumores sólidos y CLM luego de la publicación de los resultados pues podrían recibir mejor atención respecto a esta condición.

#### **9.6. Beneficio Para Los Investigadores**

Adquirirán experiencia en la elaboración de proyectos de investigación y con su publicación. Además, el desarrollo de este trabajo podrá servir para como requisito para optar por el título de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, de la Universidad Surcolombiana, de los estudiantes que quieran vincularse.

#### **9.7. Beneficio Para La Institución**

El presente proyecto representa una nueva oportunidad para integrar los estudiantes y docentes de la Universidad Surcolombiana y el HUHMP estimulando la realización de proyectos de investigación de forma conjunta. Con base en lo expuesto, la relación riesgo/beneficio del proyecto de investigación es claramente favorable.

#### **9.8. Confidencialidad De La Información**

Los pacientes seleccionados para el estudio y sus respectivas historias clínicas serán parte de una base de datos anónima, en NINGÚN momento se mencionará su nombre, cédula o cualquier otro vínculo que pueda identificarlas; solo se hará alusión a su sintomatología, estudios

paraclínicos, tiempo del diagnóstico y curso de la enfermedad, mediante las variables previamente establecidas.

La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. El manejo de la información está bajo estricto control de los investigadores y el tutor o asesor epidemiológico del proyecto de investigación, nadie más tendrá acceso a esta. Los investigadores firmarán un acuerdo de confidencialidad.

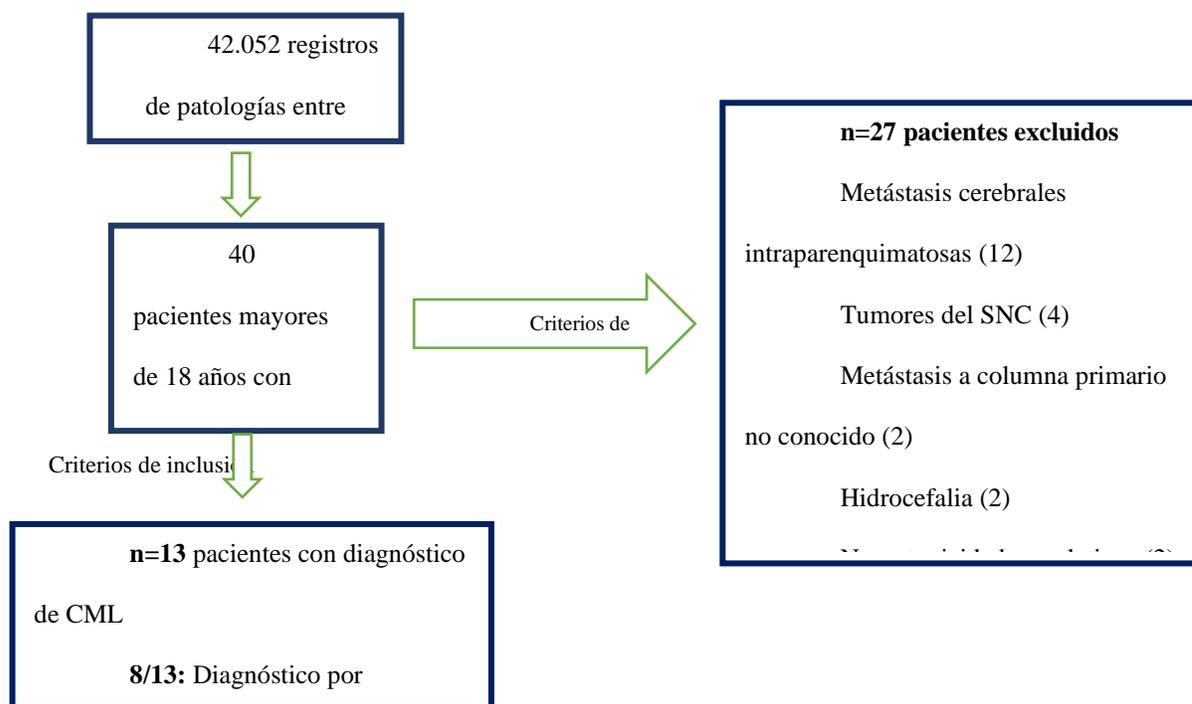
#### **9.9. Conflicto De Interés**

Ninguno

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo bajo acta de resolución n° 12-010 de 15 de diciembre del 2022.

## 10. Resultados

Se realizó la búsqueda en RESPATCORE de todos los registros de patologías realizadas y leídas en el H.U.H.M.P durante el período comprendido entre el 01 de Marzo de 2018 y Junio de 2022, en total se revisaron 42.052 registros de patologías, de los cuales 40 correspondían a pacientes adultos con tumores sólidos que fueron llevados a punción lumbar y estudio citológico de LCR, posteriormente se procede a revisar las historias clínicas de los 40 casos, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para el estudio, se estimó que en 13/40 pacientes se realizó el diagnóstico de CLM (Ver algoritmo de selección); en 3/13 pacientes se confirmó solamente mediante estudio citológico, en 8/13 pacientes se realizó el diagnóstico solo por resonancia y en 2/13 por ambos métodos.



En las tablas 1 y 2 se resumen los datos más relevantes de cada caso.

La CLM se presentó con mayor frecuencia en el género femenino (8/13), con una relación mujer: hombre de 1,6:1(Tabla 3); 12/13 pacientes tenían una edad mayor a 40 años (figura 1), la mediana de edad fue de 51 años (rango, 33-88 años). La población proveniente de área urbana fue ligeramente superior (figura 2) y en su gran mayoría se encontraban en un estado nutricional normal (figura 3).

Género	n (%)
Femenino	8 (62)
Masculino	5 (38)
<b>N</b>	<b>13</b>

Tabla 1. Distribución de los pacientes en cuanto al género

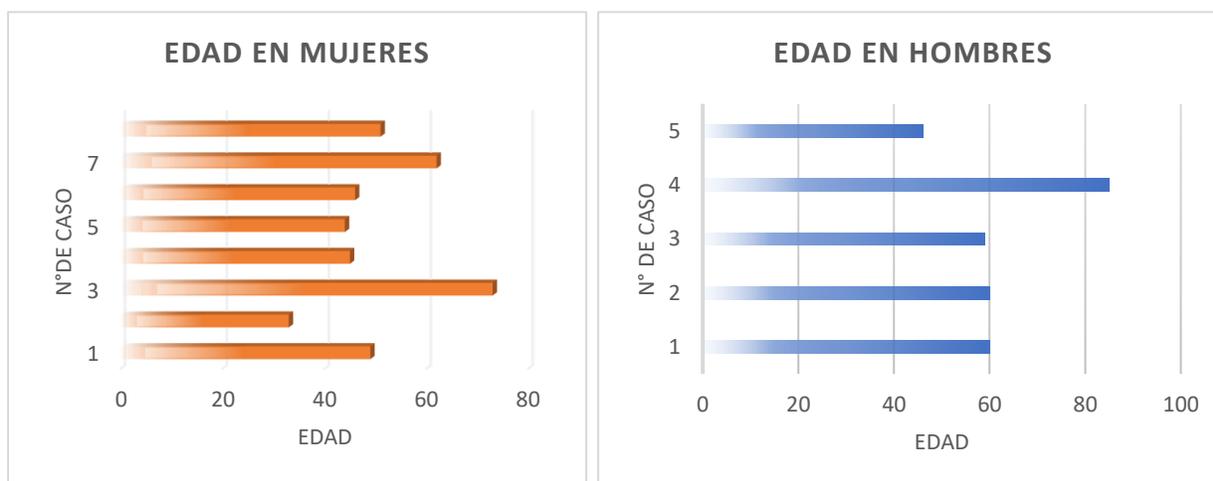


Figura 1. Comportamiento de la edad según el género.

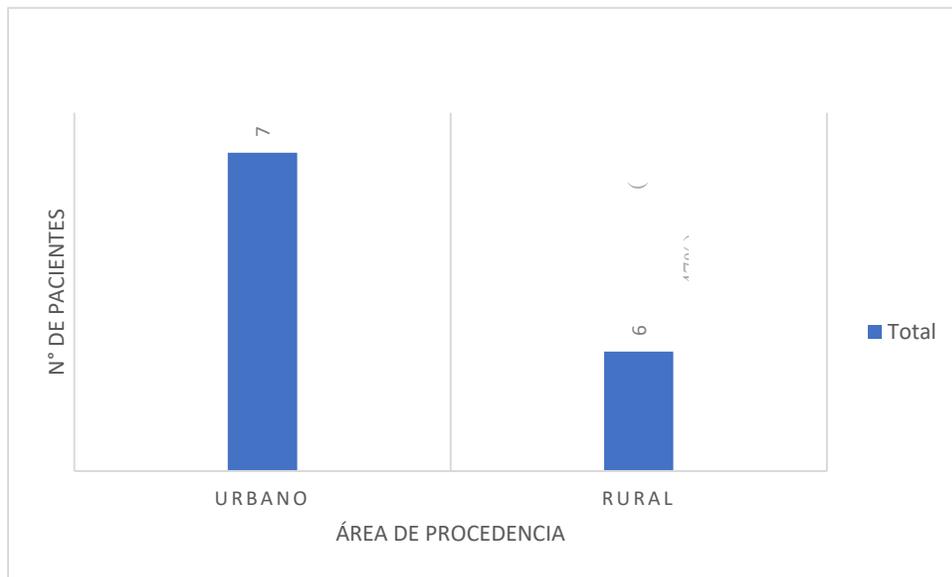


Figura 2. Área de procedencia

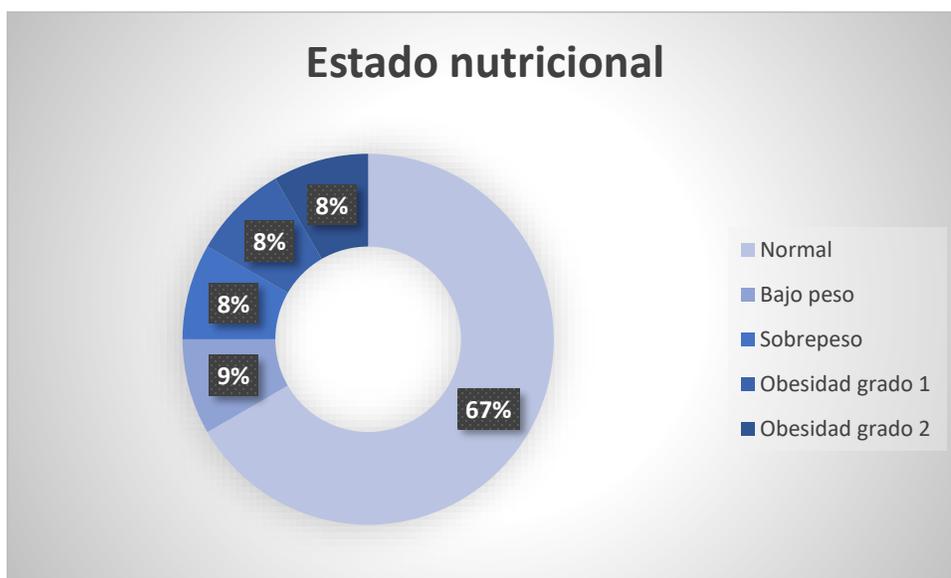


Figura 3. Estado nutricional según IMC.

Respecto al tipo de tumor más frecuente, para las mujeres fue el cáncer de mama 5/8, los otros tres casos correspondían a cáncer gástrico, adenocarcinoma de endometrio y un carcinoma

de primario desconocido (Figura 4). En los hombres 2/5 casos fueron pacientes con cáncer de pulmón, otros 2/5 correspondían a carcinoma escamocelular y 1/5 fue correspondiente a neoplasia gástrica. En la tabla 4 se describe la distribución global de los diferentes tipos de neoplasias para la población total.

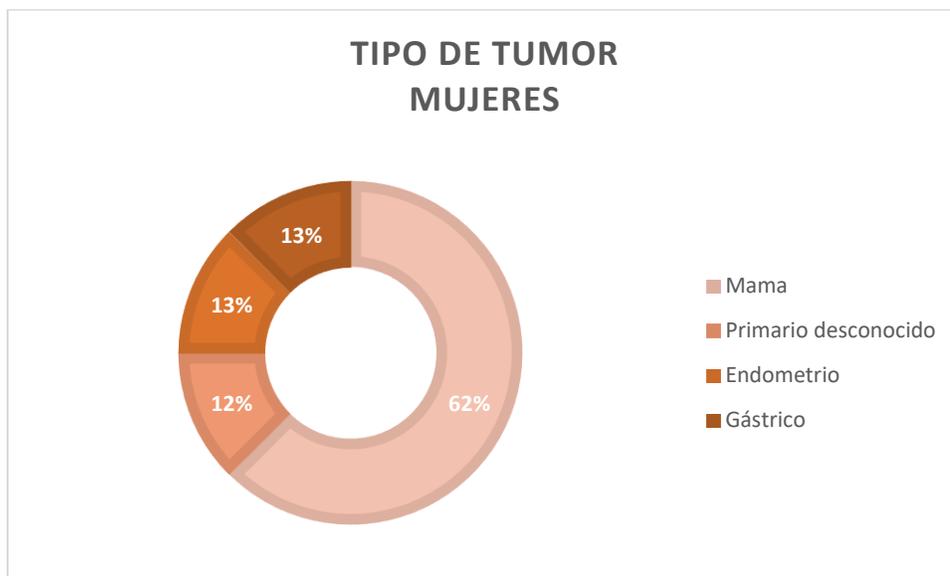


Figura 4. Distribución del tipo de tumor según el género (mujeres)

Tipo de tumor	n (%)
Mama	5 (38)
Pulmón	2 (15)
Gástrico	2(15)
Parótida	1 (8)
Primario desconocido	1 (8)
Endometrio	1 (8)
Cavidad oral	1 (8)
<b>Total</b>	<b>13</b>

Tabla 2. Distribución del tipo de tumor para la población general.

En cuanto al diagnóstico histopatológico, el hallazgo más frecuente fue el adenocarcinoma, en la tabla 3 se describe la frecuencia y porcentaje de los diferentes hallazgos histopatológicos para ambos géneros.

<b>Diagnóstico histopatológico</b>	<b>n (%)</b>
Carcinoma ductal infiltrante	3 (23)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	3 (23)
Carcinoma lobulillar infiltrante	2 (15)
Carcinoma escamocelular bien diferenciado	2 (15)
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	2 (15)
Carcinoma de primario desconocido	1 (8)
<b>Total</b>	<b>13</b>

Tabla 3. Diagnóstico histopatológico

Dentro del grupo de pacientes con cáncer de mama el tipo histopatológico más común fue el carcinoma ductal infiltrante (3/5), igualmente la CLM fue más frecuente en las pacientes con CA de mama sin expresión de receptores es decir en las pacientes con cáncer de mama triple negativo (3/5) y en 2/5 pacientes restantes que tenían RP positivos, el HER2 también fue negativo bien sea por técnicas de inmunohistoquímica o mediante FISH (tabla 4).

Caso	RE	RP	HER2NEU
1	Negativo	Positivo 70%	Negativo
2	Negativo	Negativo	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo	Negativo
6	Positivo 70%	Positivo 80%	Negativo

Tabla 4. Perfil de receptores hormonales en las pacientes con CA de mama.

La mayoría de los pacientes (7/13) tenían un estadio IV desde el inicio de la enfermedad y desarrollaron carcinomatosis leptomeningea en menos de 12 meses, 4/13 tenían un estadio de cáncer II o III al momento del diagnóstico y desarrollaron la CLM en un tiempo superior a los 12 meses, en 2/13 se diagnosticó la CLM de manera simultánea con la neoplasia de base (tabla 5). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta el diagnóstico de CLM fue de 12 meses (rango, 0 a 108 meses)

<i>Estadio inicial de la enfermedad</i>	<i>Temporalidad de la enfermedad hasta el Diagnóstico de CLM</i>			<i>n (%)</i>
	<i>1 año o menos</i>	<i>Más de 1 año</i>	<i>Al momento del diagnóstico</i>	
<i>IV</i>	4	1	2	<b>7 (54)</b>
<i>No registrado</i>	2	1	0	3 (23)
<i>II</i>	0	1	0	1 (8)
<i>IIIB</i>	1	0	0	1 (8)
<i>IIIC</i>	0	1	0	1 (8)
<b>Total (%)</b>	<b>7 (54)</b>	<b>4 (30)</b>	<b>2 (15)</b>	<b>N=13</b>

Tabla 5. Estadio de la enfermedad y temporalidad de la enfermedad hasta el diagnóstico de

CLM

La característica clínica más común fue la cefalea 9/13 (69%), seguido de las convulsiones y el compromiso de los pares craneales 3/13 (23%), en menos del 10% de los casos (1/13) se presentaron otros síntomas como hemiplejía, disartria, parestesias, vértigo. En la tabla 6 se define la frecuencia de presentación de los diferentes hallazgos clínicos. La mayoría de los pacientes 9/13 (69%) presentaban dos o más síntomas concomitantes.

<b>Características del citoquímico del LCR</b>	<b>n (%)</b>
Hiperproteíorraquia + hipoglucoorraquia	7 (53%)
Solo hiperproteíorraquia	4 (30%)
Solo hipoglucoorraquia	1 (8%)
Líquido normal	1 (8%)
<b>Total</b>	<b>13</b>

Tabla 6. Características clínicas.

<i>Características clínicas</i>	<i>n</i>
<i>Cefalea</i>	9
<i>Emesis</i>	2
<i>Convulsiones</i>	3
<i>Alteración del estado de conciencia</i>	2
<i>Parálisis de pares craneales</i>	3
<i>Hemiplejía</i>	1
<i>Disartria</i>	1
<i>Vértigo</i>	1
<i>Disartria</i>	1
<i>Cervicalgia</i>	1
<i>Parestesias</i>	1
<i>Disminución de la agudeza visual</i>	1

Tabla 7. Principales características del citoquímico de LCR

En 8/13 pacientes la presión de apertura se encontraba elevada, con una mediana de presión de apertura de 19 cmH<sub>2</sub>O (rango, 10-47). Los hallazgos del citoquímico de LCR se resumen en la tabla 7. La mayoría de los pacientes tenían hiperproteinorraquia en 11/13 (84%) de los casos, seguido de hipoglucorraquia en 8/13 (61%) de los casos, mientras que solamente 4/13 pacientes (30%) presentaban pleocitosis linfocítica. La mediana de glucosa en LCR fue de 38 mg/dL (rango 1.25-111) y la mediana de proteínas fue de 75 mg/dL (rango, 18.6-841). La mediana en celularidad fue de 2 leucocitos/mm<sup>3</sup> y de 6 hematíes/mm<sup>3</sup>.

El hallazgo más relevante en las imágenes fue el realce leptomeníngeo en (8/13) el 62% de los casos, 2/13 pacientes presentaron lesiones hipercaptantes a nivel de la base del cráneo (15%), y en 1/13 pacientes la resonancia presentó hallazgos diferentes a los esperados para el curso de la enfermedad (figura 5).



Figura 5. Hallazgos en la resonancia cerebral simple y contrastada

El estudio citológico de LCR fue negativo en el 62% de los pacientes (8/13) y resultó positivo para malignidad en tan solo el 38% de los casos (5/13). El 62% de los pacientes (8/13) tenían un solo estudio citológico, mientras que en 5/13 pacientes (38%) se realizó el estudio citológico seriado, de los cuales 3/5 fue positivo (60%) vs. 2/8 (25%) para los pacientes en los que se realizó una sola punción lumbar (tabla 8).

Hallazgos del citológico de LCR	Cantidad de citológicos				n (%)
	1	2	3	4	
Negativo para malignidad	6	1	1	0	8 (62%)
Positivo para malignidad	2	1	1	1	5 (38%)
n (%)	8 (62%)	2 (15%)	2 (15%)	1 (8%)	N=13

Tabla 8. Características del citológico de LCR

Respecto al tratamiento previo, el 62 % de los pacientes (8/13) ya habían recibido manejo quirúrgico asociado o no a quimioterapia y/o radioterapia adyuvante, el 23% (3/13) se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia con intención paliativa, y 2/13 (15%) que correspondían a los pacientes en los cuales se hizo el diagnóstico de CLM de manera simultánea, no habían recibido ninguna terapia previa (tabla 11).

Dentro de las pacientes con CA de mama 2/5 recibieron terapia hormonal con tamoxifeno y exemestano. 2/13 pacientes (15%) tenían lesiones metastásicas cerebrales y 1 de ellos recibió radioterapia holoencefálica previo al diagnóstico de CLM.

<b>Tratamiento previo</b>	<b>n (%)</b>
Quirúrgico + Quimioterapia + radioterapia	4 (30)
Quimioterapia	3 (23)
Quirúrgico	2 (15)
Ninguno	2 (15)
Quirúrgico + quimioterapia	1 (8)
Quimioterapia + radioterapia	1 (8)
<b>Total</b>	<b>13</b>

Tabla 9. Tratamiento oncológico previo

Posterior al diagnóstico de CLM, 9/13 pacientes (69%) no recibieron ningún tratamiento, en su gran mayoría por decisión de la familia o concepto de bioética, en 1 de ellos por decisión del médico tratante. En la figura 6 se observa la distribución del tratamiento recibido posterior al diagnóstico de CLM.

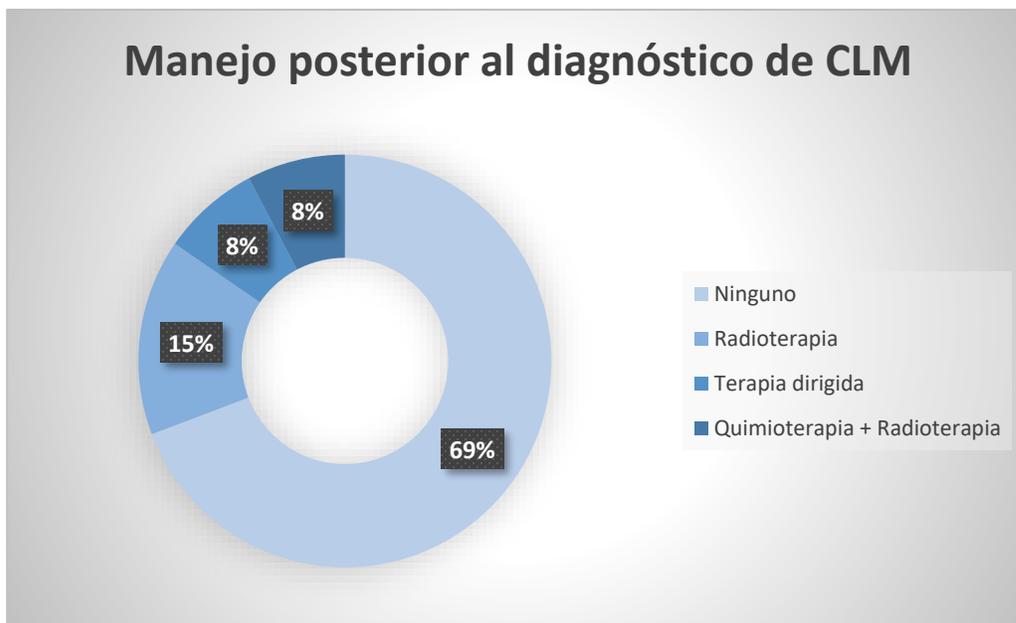


Figura 6. Tratamiento posterior al diagnóstico de CLM

Se evidenció una supervivencia entre los 0,3 y 6 meses para ambos géneros, con una mediana de supervivencia de 1 mes. El tiempo de supervivencia más largo fue para el paciente con carcinoma escamocelular bien diferenciado de parótida (6 meses), seguido por el paciente con diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón que recibió quimioterapia más radioterapia posterior al diagnóstico de CLM cuya supervivencia fue de 4 meses (Figura 7).



Figura 7. Tiempo de supervivencia

## 11. Discusión

La enfermedad leptomenígea se ha vuelto cada vez más frecuente a medida que las nuevas intervenciones terapéuticas prolongan la supervivencia de los pacientes con cáncer. Aunque la mayor parte de la diseminación leptomenígea ocurre de forma secundaria al cáncer de mama, cáncer de pulmón y al melanoma, se ha informado una amplia variedad de tumores malignos como fuentes primarias. En Colombia existen reportes de caso aislados de pacientes con adenocarcinoma gástrico que desarrollaron carcinomatosis leptomenígea (8)(9), no encontramos en la búsqueda de la literatura, estudios epidemiológicos del comportamiento de la enfermedad en diferentes neoplasias. Siendo este el primer estudio a nivel nacional sobre la prevalencia de CLM en pacientes con tumores sólidos que fueron llevados a estudio citológico.

En nuestra serie de casos se encontró una frecuencia de CLM de 13/40 pacientes con tumores sólidos que fueron llevados a punción lumbar y estudio citológico de LCR, dentro de los pacientes con diagnóstico de CLM el 21% de los casos (3/13) fueron diagnosticados por estudio citológico, el 62% (8/13) mediante estudio de resonancia y el 15% (2/13) por ambos métodos. Con una prevalencia de período estimada de 1,1 por 100.000 habitantes, confirmando que es esta una entidad bastante subdiagnosticada tanto en nuestro medio como a nivel mundial. En una de las más grandes series reportadas de CLM (2) de los 187 pacientes, el diagnóstico se estableció por imagen en el 53% de los casos, por citología del LCR en el 23% de los pacientes y por ambos métodos en el 24% de los casos. Comportamiento similar a los resultados locales obtenidos. En la tabla 12 se describen las principales diferencias entre nuestros hallazgos y los hallazgos de estudios similares.

La CLM se presentó con mayor frecuencia en el género femenino, con una relación mujer: hombre de 1,6:1. El 62% (8/13) eran mujeres y el 38% (5/13) fueron hombres, el 92% de los pacientes tenían más de 40 años, con una mediana de edad de 50 años (rango, 33-85 años), en otras series (2) se reporta una distribución similar en cuanto a género y edad, siendo más frecuente en mujeres en el 73% de los casos vs. 35% de los casos para el género masculino, con mediana de edad de 56 años (rango, 19-87 años), con una edad mínima mucho menor, teniendo en cuenta que se incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas. En una serie más reciente publicada en 2020 (41) donde solo se incluyeron pacientes con tumores sólidos, la mediana de edad fue igual a la documentada en nuestro estudio, 51 años (rango, 27-72 años).

Los tipos más comunes de tumor primario fueron el cáncer de mama (39,7 %), el cáncer gástrico (25,9 %) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (20,7 %). Al igual que en la presente serie donde encontramos que el 38% (5/13) de los casos correspondían a cáncer de mama, el 15% (2/13) a cáncer gástrico y el 15% (2/13) a cáncer de pulmón de células no pequeñas, siendo estos los más representativos de la cohorte. No encontramos casos de melanoma, pese a que se ha reportado como una causa frecuente de CLM en la evidencia científica Norteamericana, en estudios sobre esta entidad realizados en países asiáticos, los melanomas fueron raros y el cáncer gástrico fue uno de los orígenes más comunes de CLM en Asia, incluida Corea (41); situación que pensamos puede estar explicada por la incidencia de los tipos de cáncer según la distribución geográfica de los distintos países, que confiere factores de riesgo diferentes a la población.

En concordancia con la literatura mundial, respecto a los hallazgos histopatológicos, el adenocarcinoma corresponde al 76% de los casos en el presente reporte, seguido del carcinoma escamocelular en un 16% y el carcinoma de primario desconocido en el 8% de los pacientes. Llama la atención que, dentro de los datos reportados previamente en otros estudios, no encontramos casos de carcinoma escamocelular de parótida con carcinomatosis leptomenígea asociada, se han documentado pocos casos clínicos de adenocarcinoma de parótida con dicha complicación (42), pero de carcinoma escamocelular creemos, este sería el primero reportado a nivel mundial.

Dentro del grupo de pacientes con cáncer de mama, el 60% de las pacientes tenían diagnóstico histopatológico de carcinoma lobulillar infiltrante, tipo histopatológico que se conoce tiene predilección por desarrollar CLM. El 60% correspondía a CA de mama triple negativo y ninguna de las pacientes presentó sobreexpresión de HER2. Contrario a lo reportado en cohortes previas, donde las pacientes con HER2 positivo, desarrollaron con mayor frecuencia lesiones metastásicas a sistema nervioso central (SNC), incluyendo carcinomatosis meníngea 47.1% vs. 29.2% en pacientes con CA de mama triple negativo (35). Se encontró un solo estudio en Colombia, realizado en Bogotá (29) en 118 pacientes con CA de mama y metástasis a SNC, en ninguno de los casos se encontró sobreexpresión de HER2, sería importante, en ese sentido, que se realicen estudios posteriores en Colombia para verificar dicha asociación.

El tiempo medio desde el diagnóstico de cáncer sistémico hasta el diagnóstico de CLM es de aproximadamente 1 a 2 años (43), en nuestro estudio la mediana de tiempo fue de 12 meses (rango, 0-108 meses). La mayoría de los pacientes (54%) tenían un estadio IV desde el inicio de

la enfermedad y desarrollaron carcinomatosis leptomeníngea en menos de 12 meses, 30% tenían un estadio de cáncer II o III al momento del diagnóstico y desarrollaron la CLM en un tiempo superior a los 12 meses, en el 15% de los casos se diagnosticó la CLM de manera simultánea con la neoplasia de base. En una serie de 58 pacientes (41) con CLM de tumores sólidos, la mediana de tiempo desde el diagnóstico del tumor primario hasta el desarrollo de la meningitis carcinomatosa fue de 18,4 meses (rango, 0-135,4 meses), solamente en 5% de los pacientes se realizó el diagnóstico de CLM de manera simultánea con el diagnóstico de la neoplasia primaria. Consideramos que la presentación de este suceso en un mayor porcentaje para nuestro estudio puede explicarse tanto por las demoras en el tiempo de consulta por parte de los pacientes, como por las falencias en las estrategias de tamizaje del sistema de seguridad social en salud nacional.

Se ha reportado en un 50 a 80% de los casos presencia de metástasis cerebrales antes o después del diagnóstico de CLM, en estudios previos (41) (42) el 48% y el 58% de los pacientes presentaban metástasis cerebrales, en nuestro estudio solamente el 15% de los pacientes presentaban este compromiso metastásico, consideramos que este hallazgo fue más bajo que los datos reportados en la literatura, teniendo en cuenta que solo se incluyeron pacientes que tuvieran al menos 1 estudio citológico, en todas las investigaciones revisadas, se incluyeron además pacientes con CLM posible o probable por hallazgos radiológicos, sin importar si contaban o no con estudios citológicos.

Los síntomas de presentación son muy diversos, a menudo implican una combinación de déficits neurológicos con la posibilidad de hidrocefalia obstructiva dependiendo de la severidad de la enfermedad. Cefalea, confusión, náuseas/vómitos, diplopía, disfunción cerebelosa, dolor de

espalda y debilidad en las piernas fueron los hallazgos más comunes en estudios previos. El 34 % de los pacientes tenían síntomas o signos atribuibles a un compartimento del SNC (cerebral, fosa posterior o columna vertebral), el 39 % a 2 compartimentos y el 25 % a los tres (2)(19)(38)(41).

En nuestro estudio, los síntomas más comunes también fueron la cefalea, emesis, alteración del estado de conciencia y las convulsiones; menos del 10% de los casos presentaron otros síntomas como hemiplejía, disartria, parestesias, vértigo y el 65% de los pacientes presentó dos o más síntomas concomitantes.

La presencia de células malignas en la citología del LCR proporciona el estándar de oro para el diagnóstico de carcinomatosis leptomeníngea, mientras que la primera punción lumbar tiene una sensibilidad de solo 50 a 60%, una recolección repetida aumenta la sensibilidad al 80%. Las punciones lumbares adicionales aumentan la sensibilidad entre un 2% y un 5% por recolección. Cada recolección de LCR debe extraer de 5 a 10 ml para garantizar una cantidad suficiente para el análisis (38). Para el presente estudio el citológico de LCR fue negativo en el 62% de los pacientes y resultó positivo para malignidad en tan solo el 38% de los casos. El 62% de los pacientes tenían un solo estudio citológico, mientras que en el 38% restante se realizó el estudio citológico seriado, de los cuales el 60% fueron positivos vs. 25% para los pacientes en los que se realizó una sola punción lumbar. En la mayoría de los casos se detuvo el seriado de citológico por decisión del paciente o del familiar, por adecuación del esfuerzo terapéutico por parte del equipo de bioética o por contraindicación absoluta para la realización de la punción lumbar en uno de los casos, debido a trombocitopenia severa en paciente con CA de mama y

mieloptisis. Respecto a la técnica de fijación, desconocemos si se realizó correctamente ya que se encontraron registros solamente en 2 historias clínicas de las 13 historias estudiadas, respecto a la técnica de fijación del LCR.

Si no se observan células malignas, el análisis de los niveles de proteína en el LCR puede ser altamente sugestivo. Comúnmente, se observa un nivel de proteínas superior a 45 mg/dL en 63 a 90% de los pacientes con enfermedad leptomeníngea. Si los niveles son muy altos (> 500 mg/dL), es probable que exista una enfermedad avanzada. Otro predictor útil de patología carcinomatosa es la presión alta del LCR (> 15 cmH<sub>2</sub>O), que se observa en 30 a 57% de los pacientes. Además, se observa pleocitosis en el LCR en el 33-79 % de los pacientes con enfermedad leptomeníngea, y los niveles de glucosa suelen disminuir (< 60 mg/dl) en el 24-62 % de los pacientes. Por el contrario, se observa un perfil de LCR normal en menos del 5% de los pacientes con enfermedad leptomeníngea y, por lo tanto, es un predictor negativo fuerte (39). En consonancia con tales hallazgos, en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes tenían hiperproteinorraquia, 84% de los casos; seguido de hipoglucoorraquia en el 61% de los casos, solamente el 30% de los pacientes presentaban pleocitosis linfocítica. La mediana de glucosa en LCR fue de 38 mg/dL (rango 1.25-111 mg/dL) y la mediana de proteínas fue de 75 mg/dL (rango, 18.6-841 mg/dL). El 62% de los pacientes tenían presión de apertura elevada, con una mediana de presión de apertura de 19 cmH<sub>2</sub>O. Solamente un paciente presentaba citoquímico de LCR dentro de características normales, en el caso correspondiente a la paciente con adenocarcinoma de endometrio, recordando que es esta una patología poco frecuente en pacientes con cáncer de origen genitourinario; en una serie de 113 pacientes con CLM diagnosticados entre 1198 y 2016 (53) se encontró que los parámetros del LCR (recuento de

células, lactato, proteínas, nivel de albúmina, síntesis intratecal de inmunoglobulinas) se encontraron dentro del rango normal en solo 4 pacientes con neoplasias malignas sólidas, mientras que todos los pacientes con neoplasias malignas hematológicas mostraron al menos uno de estos parámetros alterados patológicamente, lo que podría explicar la normalidad del estudio citológico en una sola paciente de nuestra serie de casos.

Si los hallazgos del citoquímico del LCR son muy sugestivos de CLM, pese a una citología negativa dada su baja sensibilidad, existen otras técnicas estudiadas recientemente, como la identificación de células tumorales circulantes (CTC), en un estudio de 95 pacientes con tumores sólidos principalmente mama y pulmón, que desarrollaron CLM, un umbral de  $>1$  CTC en LCR tuvo una sensibilidad y especificidad de 93 y 95 % respectivamente, para el diagnóstico de CLM en comparación con un diagnóstico clínico integrado (que requiere sospecha clínica, citología LCR positiva y/o resultados inequívocos de resonancia magnética) (44). Se ha demostrado también que los niveles en LCR del factor proangiogénico (VEGF), cuando se estandarizan a los niveles de albúmina sérica y VEGF sérica, producen un método de diagnóstico relativamente sensible (83,3%) y específico (88,4%) para CLM (45).

Solo la resonancia magnética con contraste puede revelar la patología, mientras que la tomografía computarizada cerebral o la resonancia magnética sin contraste son negativas la mayoría de las veces. Los hallazgos típicos de resonancia magnética cerebral de CLM incluyen focos realzados nodulares o lineales difusos dentro de los surcos cerebrales y cerebelosos, cisternas o ambos. Los sitios comunes de realce leptomeníngeo anormal son la folia cerebelosa, la superficie cortical y las cisternas basales, particularmente a lo largo de la superficie ventral del

tronco encefálico (46). El hallazgo más relevante en las imágenes en este caso fue el realce leptomeníngeo en el 62% de los casos, principalmente a nivel de los surcos cerebrales/cerebelosos y a nivel de las cisternas de la base; el 15% de los pacientes presentaron lesiones hipercaptantes a nivel de la base del cráneo, en el 8% de los pacientes no se observaron hallazgos en la resonancia que sugerían CLM y en el 15% restante no se realizó neuroimagen, por lo que no podemos estimar en qué porcentaje real de pacientes fue negativa la RNM cerebral pese a tener un citológico positivo. En la literatura se reporta que tal porcentaje puede llegar a ser hasta del 25% (2). No se realizó tomografía contrastada ni PET-CT como estudio alternativo en ninguno de los casos ya que en los dos pacientes en los cuales no se realizó resonancia cerebral contrastada, el motivo de la no realización fue el fallecimiento del paciente dentro de la hospitalización y no una contraindicación para realizar el estudio. Recordando que son estos dos métodos de uso opcional, solo en el caso de no disponer de una resonancia contrastada o en los casos en los que esté contraindicado la realización de dicho estudio.

Posterior al diagnóstico de CLM, 9/13 pacientes (69%) no recibieron ningún tratamiento, en su gran mayoría por decisión de la familia o concepto de bioética, en 1 de ellos por decisión del médico tratante por ECOG que contraindicaba extender la terapia oncológica. De los 4 pacientes que recibieron tratamiento, 2/4 iniciaron radioterapia holoencefálica sin completar la dosis ordenada de 36Gy, 1/4 recibió radioterapia más quimioterapia (pemetrexed) y el último paciente inició terapia dirigida con Erlotinib por estudio mutacional para EGFR- T790 M positivo. En otras series (41) (42) se dio tratamiento al 91,4 % de los pacientes y se brindó atención de apoyo solo en el 8,6 % de los casos; se administró quimioterapia intratecal (74,1 %), radioterapia (29.3%) y quimioterapia sistémica (41,4 %).

El tiempo de supervivencia en nuestro estudio fue de 1 mes (rango, 0.6 a 6 meses); el tiempo de supervivencia más largo fue para el paciente con carcinoma escamocelular bien diferenciado de parótida (6 meses), seguido por el paciente con diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de pulmón que recibió quimioterapia más radioterapia posterior al diagnóstico de CLM cuya supervivencia fue de 4 meses. La mediana de sobrevida global de cohortes previas similares fue mayor (2,4 meses), ya que el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento fue superior al 80% (41), contrario a nuestro caso donde solo recibieron tratamiento el 30% de los pacientes (4/13).

Dentro de las pacientes con cáncer de mama la mediana de supervivencia fue de 0,8 meses (rango, 0.26 a 1 mes), notablemente menor a la mediana de supervivencia reportada en otras series de cáncer de mama (35) donde fue de 4,5 meses. Principalmente debido al mayor porcentaje de tumores de mama triple negativos en nuestro estudio y al desistimiento para dar continuidad a la terapia sistémica por parte de pacientes, familiares o del médico tratante.

Así como hay varias terapias dirigidas disponibles para cáncer de mama con sobreexpresión HER2, también hay estudios para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones del EGFR o positividad para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), así como en el caso del melanoma con mutación BRAF (V600E o V600K). Para los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, los anticuerpos monoclonales como trastuzumab o pertuzumab no penetrarán lo suficiente a menos que se administren en dosis altas en intervalos frecuentes, por ello se han hecho estudios para la administración de trastuzumab intratecal, hasta

el momento sin demostrar beneficios claros que superen los riesgos de neurotoxicidad e infección. Muchos, pero no todos los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) pueden penetrar adecuadamente. La monoterapia con lapatinib en pacientes muy pretratados resultó en tasas de respuesta del 2,6 al 6 % a nivel de SNC. Lapatinib en combinación con capecitabina mostró incluso mejores tasas de respuesta en SNC del 20 al 38 % en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Lapatinib se ha utilizado como radio-sensibilizador potencial en combinación con radioterapia holoencefálica con una buena tasa de respuesta general, pero esta combinación está limitada por la toxicidad demostrada en un solo estudio de fase 1 (43).

Nuevos estudios sobre tratamientos que incluyen la radiación de protones en todo el eje craneoespinal para evitar las toxicidades asociadas con la radiación craneoespinal (NCT03520504), la inmunoterapia y la quimioterapia con una mejor penetración de la barrera hematoencefálica como dosis altas de metotrexato sistémico en pacientes con CA de mama y CLM (NCT02422641), están en curso.

En conclusión, la CLM es una entidad poco frecuente en nuestro medio, pero con una letalidad muy alta, un tiempo diagnóstico y una sobrevida menor a la esperada según otros estudios de pacientes con similares características. Conocer la biología de la CLM ha creado puntos de partida para nuevas estrategias terapéuticas y de diagnóstico molecular. Hacer uso de estas técnicas proporcionará mecanismos para una detección más temprana y tratamientos más efectivos.

## 12. Recomendaciones

- Al igual que la descripción de la técnica de la PL y la recolección del LCR debe dejarse registro en las historias clínicas de la técnica de fijación (incluido la cantidad en mL de la muestra) para evaluar que lo estemos haciendo de manera correcta.
- Propender por realizar el citológico seriado conociendo que aumenta la sensibilidad con cada punción adicional que realicemos, más aún si la sospecha clínica sigue siendo alta o los hallazgos del LCR son muy sugestivos de meningitis carcinomatosa.
- Evaluar la posibilidad de implementar técnicas como la medición del nivel de células tumorales circulantes en LCR para optimizar el diagnóstico temprano de esta entidad.
- Realizar estudios futuros con criterios de inclusión ampliados, idealmente multicéntricos, teniendo en cuenta además de los citológicos, pacientes con CLM posible o probable por hallazgos de resonancia; adicional a ello, dada la baja prevalencia de la entidad, deberá estudiarse un tiempo más prolongado igualmente de carácter retrospectivo (10 a 15 años).

- En el caso de las pacientes con cáncer de mama, teniendo en cuenta la discordancia del comportamiento de la enfermedad en nuestro medio con lo reportado en otras series a nivel mundial, es de especial importancia realizar un estudio para caracterizar a las pacientes con cáncer de mama que desarrollan metástasis a nivel de SNC, incluido CLM en la ciudad de Neiva.
- Pese a que muchas terapias aún están en investigación, podemos recordarle a pacientes y familiares que una parte importante del tratamiento es paliar los síntomas y que, en la actualidad, existen modalidades de terapia combinada que pueden prolongar la supervivencia hasta 12 a 18 meses (dependiendo del tipo de neoplasia primaria).

<b>Características</b>	<b>Velasco et al.</b> N=13	<b>Hyojeong et al.</b> N=58	<b>JL Clarke et. Al N=187</b> <b>(Sólidos 150)</b>
Relación mujer: hombre	1.6:1	0.4:1	2.7:1
Mediana de edad	51 años (rango, 33-88 años)	51 años (rango, 27-72)	56 años (rango, 19-87 años)
Tipo de cáncer	Mama (39.7%) Gástrico (15 %) Pulmón CNP (15 %) Primario desconocido (8%)	Mama (39.7%) Gástrico (35.9%) Pulmón CNP (20.7%) Origen desconocido (3.4%)	Mama (35%) Pulmón (25%) Gástrico (6%)

			Melanoma (5%)  Primario desconocido (3%)
Tipo histopatológico más frecuente	Adenocarcinoma (76%)	Adenocarcinoma (89.7%)	No descrito
Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de CLM	12 meses (rango, 0 a 108 meses)	18.4 meses (rango, 0-135,4 meses)	2,0 años (rango, 0-22,6 años)
Mediana de supervivencia	1 mes (rango, 0.6 a 6 meses)	2.4 meses	2.3 meses (IC del 95 %: 1,7 a 2,6)
% de pacientes tratados	31%	91.4%	79%

Tabla 10. Principales diferencias entre los estudios encontrados y el presente estudio.

## Referencias Bibliográficas

1. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003; 21:25.
2. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010; 74:1449.
3. Lara-Medina F, Crismatt A, Villarreal-Garza C, et al. Clinical features, and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer. *Breast J* 2012; 18:233.
4. Umemura S, Tsubouchi K, Yoshioka H, et al. Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2012; 77:134.
5. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-  
A Retrospective Analysis of the Clinical Outcomes of Leptomeningeal Metastasis in Patients  
with Solid Tumors. *Brain Tumor Research and Treatment. small cell lung cancer: survival and  
the impact of whole brain radiotherapy. J Thorac Oncol* 2012; 7:382.

6. Altundag K, Bondy ML, Mirza NQ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110:2640.

7. Nevel, K. S., Nevel, K. S., Distefano, N., et al. A retrospective, quantitative assessment of disease burden in patients with leptomeningeal metastases from non-small-cell lung cancer. *Neuro-Oncology*. 2020; 22(5), 675–683.

8. Zamora T, Bravo H, Cáceres F, Acosta, C., & Linthon, S. A. Carcinomatosis meníngea, un desafío diagnóstico. Reporte de caso. *Revista Facultad Universidad del Cauca*. 2018; 46 (20).

9. Romero Rojas, A. E., Mantilla Hernández, J. C., Melo-Uribe, M. A., Barajas Solano, P. A., & Chinchilla Olaya, S. I. Carcinomatosis meníngea como primera manifestación de carcinoma gástrico. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2010; 14(2), 110–115.

10. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2012-2016. Grupo de vigilancia epidemiológica del cancer. INC. Noviembre 2020; 1-9.

11. De Angelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest*. 2005; 23:145-54.

12. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol* 1978; 19:579.
13. Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS, et al. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008; 10:199.
14. Thakkar, J. P., Kumthekar, P., Dixit, K. S., Stupp, R., & Lukas, R. v. Leptomeningeal metastasis from solid tumors. In *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier. 2020.
15. D. Suki, H. Abouassi, A.J. Patel, R. Sawaya, J.S. Weinberg, M.D. Groves, Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa, *J. Neurosurg.* 108 (2) (2008) 248–257.
16. J.H. Ahn, S.H. Lee, S. Kim, et al., Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection, *J. Neurosurg.* 116 (5) (2012) 984–993.
17. I.J. Fidler, S. Yano, R.D. Zhang, T. Fujimaki, C.D. Bucana, The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases, *Lancet Oncol.* 3 (1) (2002) 53–57. [13] T. Leal, J.E. Chang, M. Mehta, H.I. Robins, Leptomeningeal metastasis: challenges in diagnosis and treatment, *Curr. Cancer Ther. Rev.* 7 (4) (2011) 319–327.

18. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999; 246:810.
19. Clarke JL. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18:328.
20. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40:435.
21. Panda A, Hintermeister HA, Hunt CH, Kendi AT. Whole-body 18-F-FDG-PET in patients with leptomeningeal disease and correlation with MRI. *Nucl Med Commun* 2021; 42:205.
22. Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:817.
23. Chamberlain MC. Comparative spine imaging in leptomeningeal metastases. *J Neurooncol* 1995; 23:233.
24. Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM. The imaging and neuropathological effects of Bevacizumab (Avastin) in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *J Neurooncol* 2010; 96:375.

25. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82:733.

26. Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neuro Oncol* 2001; 3:42.

27. Bernstein WB, Kemp JD, Kim GS, Johnson VV. Diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis with negative CSF cytology in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3281.

28. Cone LA, Koochek K, Henager HA, et al. Carcinomatosis leptomenínea en un paciente con cáncer de próstata metastásico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Surg Neurol* 2006; 65:372.

29. Ricardo, C., & Caipe, R. Hallazgos imaginológicos de las metástasis de carcinoma de mama en resonancia magnética de cráneo. Repositorio UNAL. 2012

30. De Wijngaert R, Mulkens T, Baeyaert M, Termote JL. Intracranial leptomeningeal

metastases of breast carcinoma. JBR-BTR: organe de la Société royale belge de radiologie (SRBR) = orgaan van de Koninklijke Belgische Vereniging voor Radiologie (KBVR). 2008;91(3):98-9.

31. Le Rhun E, Devos P, Weller J, et al. Prognostic validation and clinical implications of the EANO ESMO classification of leptomeningeal metastasis from solid tumors. *Neuro Oncol* 2021; 23:1100.

32. Diaz, M., Singh, P., Kotchetkov, I. S., et al. Quantitative assessment of circulating tumor cells in cerebrospinal fluid as a clinical tool to predict survival in leptomeningeal metastases. *Journal of Neuro-Oncology*. 2022; 157(1), 81–90.

33. Ducray F, Guillevin R, Psimaras D, et al. Postradiation lumbosacral radiculopathy with spinal root cavernomas mimicking carcinomatous meningitis. *Neuro Oncol* 2008; 10:1035.

34. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17:23.

35. Lee S, Ahn HK, Park YH, Nam DH, Lee JI, Park W, Choi DH, Huh SJ, Park KT, Ahn JS, Im YH. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):809-17.

36. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17:23.
37. Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, et al. Osimertinib for Patients With Leptomeningeal Metastases Associated With EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC: The AURA Leptomeningeal Metastases Analysis. *J Thorac Oncol* 2020; 15:637.
38. Nayar G, Ejikeme T, Chongsathidkiet P, Elsamadicy AA, Blackwell KL, Clarke JM, Lad SP, Fecci PE. Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies. *Oncotarget*. 2017 Aug 16;8(42)
39. Wilcox, J. A., Li, M. J., & Boire, A. A. Leptomeningeal Metastases: New Opportunities in the Modern Era. In *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. 2022; 19 (6): 1782–1798
40. Riess JW, Nagpal S, Iv M, Zeineh M, Gubens MA, Ramchandran K, Neal JW, Wakelee HA. Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era. *Clin Lung Cancer*. 2014; 15:202–6.
41. Kim, H., & Lee, E. M. (2018). A Retrospective Analysis of the Clinical Outcomes of Leptomeningeal Metastasis in Patients with Solid Tumors. *Brain Tumor Research and Treatment*. 2018; 6(2), 54.

42. Francies O, Paraskevopoulos D, Narenthiran G, Piper K, Sibtain A, Offiah C, Krishnan AS. Pineal and leptomeningeal metastases from a parotid carcinoma ex pleomorphic adenoma. *BJR Case Rep.* 2016 Jan 19;2(1):20150279

43. Wilcox, J. A., Li, M. J., & Boire, A. A. (2022). Leptomeningeal Metastases: New Opportunities in the Modern Era. In *Neurotherapeutics* (Vol. 19, Issue 6, pp. 1782–1798). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.

44. Lin X, Fleisher M, Rosenblum M, et al. Cerebrospinal fluid circulating tumor cells: a novel tool to diagnose leptomeningeal metastases from epithelial tumors. *Neuro Oncol* 2017; 19:1248.

45. Groves MD, Hess KR, Puduvalli VK, et al. Biomarkers of disease: cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor (VEGF) and stromal cell derived factor (SDF)-1 levels in patients with neoplastic meningitis (NM) due to breast cancer, lung cancer and melanoma. *J Neurooncol* 2009; 94:229.

46. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol.* 2006; 5:443–52.

47. A.S. Patel, J.E. Allen, D.T. Dicker, K.L. Peters, J.M. Sheehan, M.J. Glantz, et al. Identification and enumeration of circulating tumor cells in the cerebrospinal fluid of breast cancer patients with central nervous system metastases. *Oncotarget.*, 2 (2011), pp. 752-760

48. J.S. Lee, M.E. Melisko, M.J. Magbanua, A.T. Kablanian, J.H. Scott, H.S. Rugo, et al. Detection of cerebrospinal fluid tumor cells and its clinical relevance in leptomeningeal metastasis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*, 154 (2015), pp. 339-349
49. Malani R, Fleisher M, Kumthekar P, et al. Cerebrospinal fluid circulating tumor cells as a quantifiable measurement of leptomeningeal metastases in patients with HER2 positive cancer. *J Neurooncol.* 2020 Jul;148(3):599-606.
50. Lin X, Fleisher M, Rosenblum M, et al. Cerebrospinal fluid circulating tumor cells: a novel tool to diagnose leptomeningeal metastases from epithelial tumors. *Neuro Oncol.* 2017 Sep 1;19(9):1248-1254.
51. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(8):781–791.
52. Mollgard, K., Beinlich, F. R. M., Kusk, P., Miyakoshi, L. M., Delle, C., Plá, V., Hauglund, N. L., Esmail, T., Rasmussen, M. K., & Gomolka, R. S. Functional Compartments. 2023. 88(1), 84–88.
53. Bönig L, Möhn N, Ahlbrecht J, Wurster U, Raab P, Puppe W, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T, Schwenkenbecher P. Leptomeningeal Metastasis: The Role of Cerebrospinal Fluid Diagnostics. *Front Neurol.* 2019. 20;10:839.



# **Anexos**

Edad	Tipo de tumor y estadio inicial	Diagnóstico histopatológico	Duración de la enfermedad previo al diagnóstico de CLM	Características clínicas	Estudio del LCR	Hallazgos radiológicos	Número de citológicos realizados/Hallazgos	Marcadores/Estudios genéticos o pruebas moleculares adicionales.	Tratamiento recibido antes del diagnóstico de CLM	Terapia hormonal recibida	recibido po diagnóstico
49	CA de mama Estadio IV por metástasis óseas y pulmonares.	Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda	84 meses	Episodio convulsivo tónico clónico generalizado.	Presión de apertura: 13 cmH2O Cociente de glucosa: 0.21 Proteínas 727 mg/dL Leucocitos 0/mm3 Hematíes 46/mm3	RNM cerebral: Infiltración leptomingea cerebelosa	3: Negativos para malignidad	RE negativo RP 70% HER 2 negativo	Mastectomía +VG, quimioterapia y radioterapia adyuvante. 1era línea: Doxorrubicina+ paclitaxel 2da línea: Fulvestrant 3era línea: Everolimus	Tamoxifeno Recaída: Exemestano	
33	CA de mama Estadio IV por mieloptisis.	Carcinoma de mama lobulillar infiltrante	12 meses	Cefalea, hemiplejía e hipoestesia izquierda, episodio convulsivo tónico generalizado.	Presión de apertura: 47 cmH2O Cociente de glucosa: 0.01 Proteínas 78.4 mg/dL Leucocitos 2/mm3	RNM cerebral: Realce leptomingeo en áreas de hemisferios cerebelosos bilateral.	1: Negativo para malignidad	RE negativo RP negativo HER 2 negativo	Quimioterapia con intención paliativa 2 ciclos AC-taxanos	No	

					Hematíes 4/mm3						
73	Metástasis cerebrales y hepáticas con primario desconocido	Carcinoma con primario desconocido	Al momento del diagnóstico	Desorientación, disartria, pérdida del estado de conciencia.	Presión de apertura: 19 cmH2O Cociente de glucosa: 0.5 Proteínas 71 mg/dL Leucocitos 5/mm3 Linfocitos 100 % Hematíes 8/mm3	RNM cerebral: Realce leptomeníngeo en los surcos centrales bilaterales y en los surcos de los lóbulos parietales.	1: Ligero incremento de la población linfocitaria	No	No	No	
45	CA de mama Estadio IIIB	Carcinoma de mama lobulillar infiltrante	5 meses	Cefalea, emesis, diplopía, parálisis del VI par craneal	Presión de apertura: 10 cmH2O Cociente de glucosa: 0.22 Proteínas 75.0 mg/dl Leucocitos: 2 mm3	RNM cerebral: leves hiperintensidades en T2 y Flair a nivel supratentorial bilateral, sin realce al Contraste. Gliosis por microangiopatía.	1: Positivo para compromiso neoplásico epitelial	RE negativo RP negativo HER 2 negativo	Quimioterapia neoadyuvante Protocolo FEC	No	

					Hematíes: 5184/mm3						
44	CA de mama Estadio IIC	Carcinoma ductal infiltrante	24 meses	Cefalea, náuseas, emesis	Presión de apertura: 27 cmH2O Cociente de glucosa: 0.26 Proteínas 125.3 mg/dL Leucocitos 198/mm3 Linfocitos 80% Hematíes 2/mm3	RNM cerebral syc: Realce leptomeníngeo frontal basal derecho	1: No se observan linfocitos atípicos 2: Escasas células sospechosas de neoplasia 3: Positivo para malignidad IH compatible con carcinoma	RE negativo RP negativo HER 2 negativo	Quimioterapia neoadyuvante AC-taxanos Mastectomía + VG Radioterapia adyuvante	No	
46	CA de mama estadio II	Carcinoma ductal infiltrante	108 meses	Cefalea	Presión de apertura: 12 cmH2O Cociente glucosa 0.45 Proteínas 31 mg/dL	RNM cerebral syc: Captación heterogénea nodular del medio de contraste paquimeningeo de predominio supratentorial en	1: LCR acelular 2: LCR acelular	RE: 80% RP: 90% HER2: Negativo	Mastectomía + VG Quimioterapia Radioterapia adyuvante	Tamoxifeno Recaída local: Exemestano	S Radioterapi holoencefál ordenada de

					Leucos 0 mm3 Hematíes 4 mm3	relación con probable s cambios secundarios metastásicos. Realce leptomeníngeo lineal adyacente.					
62	CA de endometrio estadio IV por metástasis hepáticas	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	6 meses	Ptosis palpebral, proptosis ocular, parálisis del III, IV y VI par craneal.	Presión de apertura: 19 cmH2O Cociente de glucosa: 0.5 Proteínas 18.56 mg/dL Hematíes 0/mm3 Leucocito 0/mm3	RNM cerebral: Realce leptomeníngeo en las cisternas basales y en las circunvoluciones cerebelosas, así como del III par del lado izquierdo.	1: No se observan células atípicas	No	Cito reducción por tumor uterino más histerectomía radical modificada mas salpingooforectomia Bilateral más linfadenectomía pélvica y retroperitoneal para aórtica, omentectomía parcial y lavado pélvico.  Quimioterapia adyuvante Carbo-taxol	No	
51	CA gástrico estadio IV por carcinomatosis peritoneal	Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso pobremente diferenciado	2 meses	Cefalea y vértigo	Presión de apertura: 30 cmH2O	No se realizó (paciente falleció durante la hospitalización)	1: Hallazgos sospechosos de neoplasia epitelial	No	Quimioterapia 2 ciclos con intención paliativa  Protocolo XELOX	No	

		con células en anillo de sello.			Cociente de glucosa: 0.12  Proteínas 91 mg/dL  Hematíes 25/mm3 Leucocitos 5/mm3 Neutrófilos 20 % Linfocitos 80 %		2:  Hallazgos sospechosos de neoplasia epitelial				
--	--	------------------------------------	--	--	---	--	--	--	--	--	--

Tabla 11. Resumen de las características de las mujeres con tumores sólidos y CLM

caso	C	E	T	Diagnóstico histopatológico	Duración de la enfermedad previo al diagnóstico de CLM	Características clínicas	Citoquímica del LCR	Hallazgos radiológicos	Número de estudios citológicos realizados/Hallazgos	Marcadores/Estudios genéticos o pruebas moleculares adicionales.	Tratamiento recibido antes del diagnóstico de CLM	Tratamiento recibido posterior al diagnóstico de CLM	Coexistencia de metástasis a SNC/ Radioterapia holoencefálica previa
1		6	C	Carcinoma escamocelular	12 meses	Episodio convulsivo tónico clónico generalizado	Presión de apertura 10 cmH2O Cociente de glucosa: 0.7 Proteínas 73 mg/dL Leucocitos 2/mm3 Linfocitos 100% Hematíes 144/mm3	RNM cerebral: Realce leptomeníngeo frontoparietal izquierdo.	1: Presencia de escasos hematíes	No	Quimioterapia	Radioterapia holoencefálica DT ordenada de 36 Gy	No/No
2		6	C	Adenocarcinoma invasor moderadamente diferenciado	Al momento del diagnóstico	Cefalea, disminución de la agudeza visual ojo derecho.	Presión de apertura 23 cmH2O Cociente de glucosa: 0.5 Proteínas 107.9 mg/dl	RNM cerebral syc: lesiones hipercaptantes en la base del cráneo que	1: Negativo para malignidad 2: Negativo para malignidad	PDL1 < 1% EGFR Mutación no detectada	No	Radioterapia holoencefálica DT ordenada de 36 Gy	No/No

						Hematíes 63/mm3	obligan a descartar infiltración	3: Positivo para células neoplásicas			Cisplat ino + Pemetrexed	
						Leucocitos 2/mm3	leptome níngea.	4: Positivo para células neoplásicas				
3	5	C	Adenocar	24	Cefalea,	Presión de apertura 10 cmH2O Cociente de glucosa: 0.13 Proteínas 841 mg/dL Leucocitos 12/mm3 Linfocitos 60% Neutrófilos 40% Hematíes 0/mm3	RNM cerebral syc: engrosamiento e hipercaptación de la leptomeninges a nivel de la fosa posterior.	1: Negativo para neoplasia	No	Gastrec tomía total Quimio -radioterapia concomitante (Protocolo McDonald)	No	No/No

4	8	C	Carcinoma escamocelular bien diferenciado queratinizante e infiltrante de mucosa Oral	12 meses	Somnolencia, desorientación	Presión de apertura: 18 cmH2O Cociente de glucosa: 0.7 Proteínas: 48 mg/dL Hematíes: 6/mm3 Leucocitos: 0/mm3	No se realizó (falleció durante la hospitalización)	1: Positivo para células neoplásicas	No	Resección tumoral más vaciamiento radical más reconstrucción con colgajo	No	No/No
5	4	C	Adenocarcinoma de patrón glandular y lipídico pulmonar moderadamente diferenciado	12 meses	Cefalea, vértigo, disminución de la agudeza visual izquierda, afección de VI, VII par craneal	Presión de apertura: 27 cmH2O Cociente de glucosa: 0.25 Proteínas: 52 mg/dL Leucocitos: 0/mm3 Hematíes: 1/mm3	RNM cerebral syc: lesiones hipercaptantes en la base del cráneo	1: No se observan células atípicas	EGFR mutado Deleción exón 19 Estudio mutacional T790 M Positivo	Lobectomía (lóbulo medio) más linfadenectomía Quimioterapia Gemcitabina Cisplatino.	Erlotinib No inició radioterapia fallece durante la hospitalización	No/No

Tabla 12. Resumen de las características de los hombres con tumores sólidos y CL

## Anexos A. Operacionalización de variables

Nombre variable	Definición Variable	Categoría	Nivel de medición	Indicadores
Género	Características fenotípicas del individuo que definen un individuo como masculino o femenino	Masculino, Femenino	Nominal	Porcentaje, frecuencias
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Número de años	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Peso	Cantidad de masa medida en kilogramos para un individuo	Número de kilogramos	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Talla	Altura de una persona desde el talón a la parte superior de la cabeza	Número de centímetros	Numérico	Mediana, mínimo-máximo
Índice MC	Índice de la relación entre la talla y el peso de una persona	Número de kg/m <sup>2</sup>	Numérico	Mediana, mínimo-máximo

P rocedencia	Lugar de residencia habitual de las pacientes	Urbano  Rural	N  ominal	Porce  ntaje, frecuencias
Si ntomatolo gía de consulta	Síntoma s referidos en la historia clínica de ingreso de las pacientes	Cefalea  Convulsiones  Síntomas  Motores  Compromiso de pares craneales  Emesis	N  ominal	Porce  ntaje, frecuencias
H allazgos imagenoló gicos	Hallazgo s encontrados en la resonancia cerebral simple y contrastada	Realce  leptomeníngeo	Nominal	Porce  ntaje, frecuencias
N º de citológicos realizados	Cantidad de citológicos analizados hasta llegar al diagnóstico	Número de citológicos realizados	N  umérico	Medi  ana, mínimo- máximo
D iagnóstico histopatoló gico	Tipo histopatológico de cáncer de mama diagnosticado por biopsia y/o	Adenocarcinoma  Carcinoma escamocelular  Carcinoma de primario desconocido	N  ominal	Frecu  encia, porcentajes

		patología post mastectomía			
E +	R	Determi nación por biopsia de la positividad o negatividad de la expresividad del cáncer de mama de receptores de estrógenos	(+) % o Negativo	N	Frecu encia, porcentajes
P +	R	Determi nación por biopsia de la positividad o negatividad de la expresividad del cáncer de mama de receptores de progestágenos.	(+) % o Negativo	N	Frecu encia, porcentajes
ER 2	H	Determi nación por biopsia de la positividad o negatividad de la expresividad del	Positi vo Negat ivo Equív oco	N	Frecu encia, porcentajes

	cáncer de mama de HER2.	Confirmado por FISH		
E	Paciente s sometidas a estudios genéticos o pruebas moleculare s adicionale s	EGFR PDL1 ALK	N ominal	Frecu encia, porcentajes
Q	Tratamie nto previo recibido por la paciente	Si No Tipo de tratamiento	N ominal	Frecu encia, porcentajes
U	Tratamie nto hormonal previo recibido por la paciente	Si No Tipo de tratamiento	N ominal	Frecu encia, porcentajes

T	Quimiot	Si	N	Frecu
tratamiento	erapia o	No	ominal	encia,
posterior	radioterapia	Tipo de		porcentajes
al	posterior al	tratamiento		
diagnóstico	diagnóstico de			
o	CLM			
T	Tiempo	Tiem	N	Míni
tiempo de	en días desde el	po en meses	umérico	mo
superviven	diagnóstico hasta			Máxi
cia	el fallecimiento			mo
				Medi
				ana