

FACTORES ASOCIADOS A PRESENCIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS SECUNDARIAS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE MENINGITIS CARCINOMATOSA

ASSOCIATED FACTORS WITH THE PRESENCE OF SECONDARY NEOPLASTIC CELLS IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH SUSPECTED CARCINOMATOUS MENINGITIS

Warley Fernando^{1,2}, Bonella M Belén^{1,2}, Giunta Diego Hernán², Cristina M Elizondo², Ferreyro Bruno Leonel^{1,3}

Resumen

Introducción: El aumento de la sobrevida en pacientes oncológicos incrementó la incidencia de meningitis carcinomatosa (MC). El diagnóstico precoz es mandatorio.

Objetivo: Identificar factores asociados a presencia de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha de MC.

Materiales y Métodos: Estudio de corte transversal en pacientes adultos con tumores sólidos y sospecha de MC entre 2004 y 2014 que realizaron al menos una punción lumbar en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Se clasificaron como positivos los pacientes con detección de células neoplásicas por anatomía patológica en líquido cefalorraquídeo. Se evaluó la asociación de cada factor (características del cáncer, clínica de compromiso de sistema nervioso central, laboratorio) con la presencia de meningitis carcinomatosa utilizando un modelo de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 77 pacientes con sospecha de MC: la edad media fue de 62 años (DS 13.1) y 58.4% fueron mujeres (45). La patología de base más frecuente fue el cáncer de pulmón 29.9% (23), seguido del de mama 23.4% (18). Se detectó MC en 23.4% (18) pacientes. En el análisis univariado, la glucorraquia, el recuento de leucocitos en LCR, el compromiso meníngeo por resonancia magnética, la cefalea y el síndrome confusional se asociaron significativamente con MC. En el análisis multivariado la única variable que conservó su asociación con el evento fue la glucorraquia (OR 0.93 IC95% 0.9 - 0.97, $p < 0.001$).

Discusión: A medida que se incrementa la glucorraquia, la probabilidad de tener MC disminuye. Estos hallazgos son compatibles con otros estudios previos.

Palabras Clave: Meningitis carcinomatosa, células neoplásicas en LCR, secundarismo meníngeo.

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires.

2 Área de Investigación en Medicina Interna, departamento de Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires

3 Cátedra de Farmacología. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Hospital Italiano de Buenos Aires

Dirección postal: Warley Fernando, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190.

Teléfono 4959.0200. Interno: 5771.

E mail: fernando.warley@hospitalitaliano.org.ar

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Abstract

Background: Improvement in oncologic therapy has increased survival in oncologic patients. There has been a concomitant increase in the incidence of secondary meningeal involvement. Early diagnosis is mandatory.

Objective: To identify factors associated with the presence of secondary neoplastic cells in cerebrospinal fluid of patients with suspected carcinomatous meningitis (CM)

Methods: Cross-sectional study involving adult patients with solid cancer diagnosis and suspected CM between 2004 and 2014 at Hospital Italiano de Buenos Aires. All included patients had at least one lumbar puncture with cerebrospinal fluid (CSF) analysis. CM cases were defined by the presence of neoplastic cells in CFS. We evaluated the association of each factor (cancer characteristics, clinical engagement of central nervous system, CSF analysis) with CM using a logistic regression model.

Results: We included 77 patients: mean age was 62 years (SD 13.1), 58.4% (45) were female. The most common oncologic disease was lung cancer 29.9% (23), followed by breast 23.4% (18) cancer. CM was detected in 23.4% (18) patients. In univariate analysis, glychorrachia, the CSF leukocyte count, the meningeal involvement on MRI, headache and delirium were significantly associated with MC. In the multivariate model that included the variables significantly associated in the crude analysis, the only variable that remained significantly associated with MC was the glychorrachia (OR 0.93 95%CI 0.9 - 0.97, $p < 0.001$).

Discussion: These results suggest that as the glychorrachia increases, the probability of having MC decreases. These findings are consistent with previous studies.

Keywords: carcinomatous meningitis, malignant meningitis, leptomeningeal carcinomatosis

Introducción

La presencia de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con cáncer con sospecha de meningitis carcinomatosa (MC) es un evento grave. Esta forma de metástasis del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la invasión de leptomeninges y líquido cefalorraquídeo (LCR) por células neoplásicas¹, ha incrementado su incidencia por el aumento de la sobrevivencia de los pacientes con cáncer².

El diagnóstico temprano es crucial para el inicio de una terapia agresiva y retrasar la progresión del deterioro neurológico². Es una patología de difícil diagnóstico debido a que los síntomas neurológicos pueden ser enmascarados o minimizados por el tratamiento oncológico³.

La identificación de células neoplásicas en la citología del LCR es el test diagnóstico considerado como gold standard, sin embargo, la sensibilidad varía entre el 54 - 97%⁴ teniendo que realizarse en algunos casos hasta tres punciones lumbares. Otro método utilizado en el diagnóstico es la resonancia magnética de cerebro la cual tiene una

sensibilidad del 50%⁴.

Debido a la complejidad de los test diagnósticos y la variabilidad de la clínica, identificar factores clínicos, imagenológicos y en líquido cefalorraquídeo de la primera punción lumbar asociados a la presencia de células neoplásicas secundarias en líquido cefalorraquídeo de estos pacientes podría ser de relevancia clínica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal de pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa entre 2004 y 2014 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité institucional de ética de protocolos de investigación.

El Hospital Italiano de Buenos Aires es un hospital universitario de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que funciona como centro de derivación oncológica. El mismo cuenta con un repositorio único de información de cada paciente. Este repositorio se centraliza a través

de una Historia Clínica Electrónica orientada a problemas. Los problemas, medicación, procedimientos, estudios e información administrativa entre otros, se almacenan y codifican utilizando vocabulario controlado.

Como estrategia de screening para la detección de los pacientes potencialmente incluibles, se generó una lista utilizando vocabulario controlado de todos los pacientes adultos mayores a 17 años con diagnóstico de enfermedad oncológica activa que tuvieran estudios de líquido cefalorraquídeo o resonancia de sistema nervioso central con gadolinio. Médicos especialmente entrenados revisaron sistemáticamente todas las Historias clínicas electrónicas para detectar los casos en los que los estudios hayan sido solicitados por sospecha clínica de meningitis carcinomatosa (enfermedad oncológica y síntomas neurológicos sospechosos: cefalea, convulsiones, síndrome confusional, déficit de pares craneales o nervios periféricos, deterioro del sensorio, hipertensión endocraneana). Se excluyeron los pacientes con neoplasias oncohematológicas, metástasis en sistema nervioso central, neoplasias primarias de sistema nervioso central y pacientes en situación de fin de vida, siendo estos últimos los pacientes en los cuáles se decidió por el estado avanzado de la enfermedad oncológica no realizar punción lumbar, aunque se haya sospechado meningitis carcinomatosa.

Se definió como pacientes con presencia de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo a los que tenían evidencia en el estudio de anatomía patológica del líquido cefalorraquídeo de células neoplásicas en la primera punción lumbar. Toda la información fue obtenida a través de revisión de Historia Clínica electrónica utilizando formularios estructurados. Se evaluó el performance status, las comorbilidades clínicas, el estadio de la enfermedad, el número de esquemas quimioterápicos previos y la presencia de enfermedad oncológica activa. Los pacientes incluidos tenían al menos una punción de líquido cefalorraquídeo en la cual se evaluaba la glucorraquia, proteinorraquia, recuento de leucocitos y la citología por anatomía patológica. Se analizó la resonancia magnética de todos los pacientes con sospecha de MC. Se definió como positiva por médicos especialistas en neuroimágenes por la presencia de hiperin-

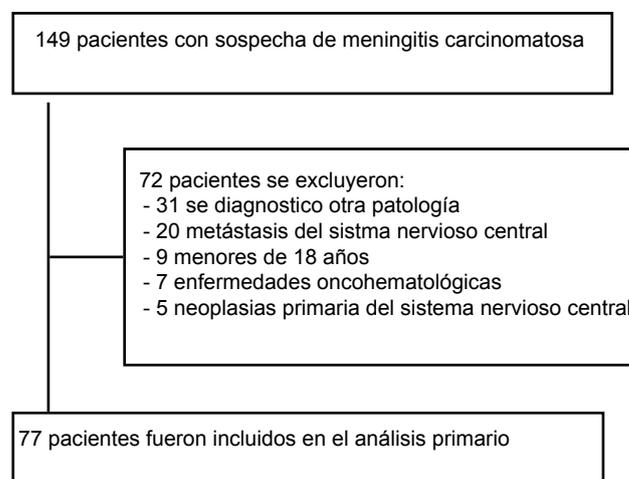
tensidad de las meninges luego de la administración de contraste endovenoso en las secuencias FLAIR y T1.

Se compararon las proporciones utilizando el test de Chi² o exacto de Fisher según supuestos. Se compararon las variables continuas utilizando el t test o Mann Whitney según supuestos. Se evaluó la asociación de cada factor con la presencia de meningitis carcinomatosa utilizando un modelo de regresión logística. Se presentan los odds ratios (OR) crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). En las variables continuas (glucorraquia, proteinorraquia, leucocitos en LCR), cada OR representa el aumento del Odds con cada aumento en una unidad como se aclara en la tabla 2. El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata versión 14.1 (StataCorp, Texas USA).

Resultados

Durante el período evaluado, se detectaron 149 pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa (figura 1).

Figura 1 - Flow chart



Se excluyeron 72 casos por presentar: 7 (9.7%) enfermedad oncohematológica, 5 (6.9%) neoplasia primaria del sistema nervioso central, 20 (27.7%) metástasis cerebral, 31 (43%) diagnóstico de otra patología y 9 (12.5%) menores de 18 años. Finalmente, se incluyeron 77 pacientes en

el análisis final. De estos, el 23.4% (N=18) de los casos presentó diagnóstico de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo y fueron definidos como casos.

En cuanto a las características basales de la población la edad media fue de 61.97 años (DS 13.1), siendo el 58.4% mujeres (N=45). La patología oncológica más frecuente fue el cáncer de pulmón en 29.9% de los pacientes (N=23), seguido del cáncer de mama en el 23.3% (n=18) y el cáncer de colon en 10.4% (N=8). 80.3% (N=50) de los pacientes se encontraba en estadio IV de su enfermedad de base al momento de la sospecha de meningitis carcinomatosa y solo 7.6% (N=5) se encontraban en estadio I. En relación a las condiciones clínicas asociadas, hubo 16.9% (N=13) pacientes con insuficiencia renal y 16.9% (N=13) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las características basales de la población y la comparación entre los dos grupos se muestran en la tabla 1.

En la tabla 2 se muestran la asociación univariada entre las características basales de los pacientes y la presencia de células neoplásicas en LCR. La glucorraquia, el recuento de leucocitos en LCR, la resonancia magnética positiva, la cefalea y el síndrome confusional se asociaron significativamente con el desarrollo de meningitis carcinomatosa. Los OR ajustados para meningitis carcinomatosa fueron: glucorraquia OR 0.93 (IC95% 0.9 - 0.97, $p < 0.001$), leucocitos en LCR OR (1.01 IC95% 0.99 - 1.02, $p 0.173$), RMN OR 4.38 (IC95% 0.43 - 44.24, $p 0.211$), síndrome confusional OR 0.3 (IC95% 0.05 - 1.8, $p 0.189$) y cefalea OR 3.54 (IC95% 0.32 - 38.89, $p 0.301$).

Discusión

Identificar variables asociadas a la presencia de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo podría ser de vital importancia. En nuestro estudio se pudo evaluar la asociación entre marcadores clínicos de fácil identificación y de resultados de LCR que no requieren complejidad. Además, se ha podido estimar la magnitud de la asociación entre cada uno y el riesgo de presencia de células neoplásicas. Si bien métodos más complejos como la resonancia magnética analizada en el

estudio de Pauls y cols⁵ sugiere tener mejores resultados en la detección de verdaderos positivos y en la exclusión de verdaderos negativos, este método no está disponibles en todas las situaciones sanitarias; por ejemplo en la Argentina en la ciudad de Buenos Aires, el sistema público cuenta sólo con un resonador⁶. Por lo cual consideramos que sigue siendo de vital importancia reivindicar el valor del interrogatorio, la semiología y los estudios simples de baja complejidad como la punción lumbar.

Se ha podido describir la sintomatología neurológica y las características del líquido cefalorraquídeo en los pacientes con primera punción positiva para células tumorales. Al igual que lo reportado en el estudio de Chamberlain y cols⁷ los síntomas neurológicos más frecuentemente asociados a la MC son la cefalea y los cambios en el estado mental como el síndrome confusional. En ese mismo estudio se evaluó el aumento de los valores de leucocitos (mayor a 4/mm³) y la elevación de proteínas (mayor a 50 mg/dl). Datos similares reportamos en nuestro estudio.

Se ha reportado los tipos de cáncer más frecuente en los pacientes con sospecha de MC. A diferencia del estudio de Oechsle y cols⁷, en donde la enfermedad oncológica más frecuente fue el cáncer de mama seguido del cáncer de pulmón, hemos encontrado en nuestra población que la enfermedad más frecuente ha sido el cáncer de pulmón seguido del cáncer de mama. Se ha reportado en la revisión de Martins y cols^{8,9} la frecuente asociación de MC con melanoma, sin embargo, en nuestro estudio no se ha reportado ningún paciente con melanoma.

La baja ocurrencia y la ausencia de búsqueda sistemática de compromiso de LCR exceptuando cuando existen síntomas sugestivos, hace difícil la aproximación prospectiva del tema. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y las imperfecciones de los registros médicos asistenciales, la recopilación de la información respecto a los síntomas, características de los pacientes y datos técnicos de la punción lumbar como el volumen de líquido cefalorraquídeo analizado en cada caso, fue dificultosa. Si bien el Hospital Italiano de Buenos Aires es un centro de referencia y derivación oncológica, hemos encontrado un número bajo de casos probablemente por la dificultad en el diagnóstico.

Tabla 1. Características de pacientes con y sin diagnóstico de meningitis carcinomatosa

	Con meningitis carcinomatosa. N=18	Sin meningitis carcinomatosa N=59	p valor a
Factores Demográficos			
Edad M (DS) ^b	58.52 (12.12)	62.75 (13.49)	0.884
Mujeres N (%) ^c	11 (61.11%)	34 (57.63%)	0.793
Comorbilidades N (%) ^c			
EPOC	2 (11.11%)	11 (18.64%)	0.455
Insuficiencia cardíaca	1 (5.56%)	3 (5.08%)	0.937
Insuficiencia renal	-	13 (22.03%)	0.029
Insuficiencia hepática	-	2 (3.39%)	0.429
Enfermedad oncológica N (%) ^c			
Cáncer de pulmón	8 (42.11%)	25 (22.22%)	0.150
Cáncer de mama	6 (31.58%)	11 (20.37%)	
Cáncer digestivo (no colon)	3 (15.79%)	6 (11.11%)	
Cáncer de colon	-	8 (14.81%)	
Cáncer de próstata	-	5 (9.26%)	
Ginecológico	-	5 (9.26%)	
Otros	2 (10.53%)	7 (12.26%)	
Estadio de la enfermedad N (%) ^c			
Estadio 1	2 (12.50%)	2 (4.35%)	0.518
Estadio 2	-	3 (6.52%)	
Estadio 3	1 (6.25%)	3 (6.52%)	
Estadio 4	13 (81.25%)	38 (82.61%)	
Enfermedad activa N (%) ^c	15 (78.95%)	48 (88.89%)	0.18
Performance status N (%) ^c			
0	3 (27.27%)	7 (25%)	0.386
1	5 (45.45%)	6 (19.35%)	
2	1 (9.09%)	5 (17.86%)	
3	2 (18.18%)	8 (28.57%)	
4	-	2 (7.14%)	
N° de punción lumbar	1.42 (0.83)	1.16 (0.42)	0.290
Punción lumbar m (IC 25-75) ^d			
Glucorraquia (mg/dl)	33 (21-57)	73.5 (61-85)	0.000
Proteinorraquia (mg/dl)	69 (51-256)	51 (36-85)	0.161
Leucocitos (número/uL)	15 (4-80)	5 (1-11)	0.038
Resonancia magnética positiva M (DS) ^b	0.89 (0.31)	0.59 (0.49)	0.290
Síntomas N (%) ^c			
Cefalea	4 (66.67%)	2 (33.33%)	0.018
Foco nervios periféricos	1 (14.29%)	6 (85.71%)	0.457
Convulsiones	1 (25%)	3 (75%)	0.962
Síndrome confusional	5 (13.51%)	32 (86.49%)	0.013
Hidrocefalia	2 (100%)	-	0.016
Pares craneales	2 (25%)	6 (75%)	0.944
Deterioro del sensorio	1 (50%)	1 (50%)	0.433

^a P valor calculado utilizando Test de Student o Wilcoxon para variables continuas según distribución y Chi cuadrado; ^b Media (Desvío Estándar); ^c Frecuencia absoluta (Frecuencia Relativa en porcentaje); ^d Mediana (Intervalo Intercuartil 25-75%). EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Odds ratio e intervalo de confianza del 95% para el desarrollo de meningitis carcinomatosa

	OR (IC 95%) ^a	P ^b
Factores Demográficos		
Edad (aumento de 1 año)	0.97 (0.93 - 1.01)	0.232
Sexo Femenino	0.84 (0.28 - 2.49)	0.765
Comorbilidades		
EPOC	0.51 (0.1 - 2.61)	0.425
Insuficiencia cardíaca	0.94 (0.09 - 9.66)	0.962
Enfermedad oncológica		
Cáncer de pulmón	(categoría de referencia)	-
Cáncer de mama	0.82 (0.21 - 3.11)	0.769
Cáncer digestivo (no colon)	0.75 (0.14 - 3.9)	0.732
Otros	0.43 (0.07 - 2.61)	0.358
Estadio de la enfermedad		
Estadio 1	(categoría de referencia)	-
Estadio 2	-	-
Estadio 3	0.33 (0.02 - 6.65)	0.472
Estadio 4	0.34 (0.04 - 2.68)	0.307
Enfermedad activa		
Performance status ^c	0.68 (0.38 - 1.24)	0.211
Nº punción lumbar	2.02 (0.84 - 4.85)	0.113
Características de la punción lumbar^c		
Glucorraquia (aumento de 1 mg/dl)	0.93 (0.90 - 0.96)	<0.001
Proteinorraquia (aumento de 1 mg/dl)	1 (0.99 - 1)	0.544
Leucocitos (aumento de 1 leucocito/uL)	1.01 (0.99 - 1.02)	0.052
Resonancia magnética positiva	5.84 (1.22 - 27.87)	0.027
Síntomas		
Cefalea	6.93 (1.15 - 41.60)	0.034
Foco nervios periféricos	0.44 (0.04 - 3.95)	0.467
Convulsiones	0.94 (0.09 - 9.66)	0.962
Síndrome confusional	0.24 (0.07 - 0.78)	0.017
Pares craneales	0.94 (0.17 - 5.11)	0.944
Deterioro del sensorio	2.94 (0.17 - 49.54)	0.453

^a Odds ratio, intervalo de confianza del 95%; ^b P valor calculado utilizando el test de Wald para cada coeficiente del modelo de regresión univariado; ^c Por cada aumento de 1 unidad. EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Por otro lado, existe la posibilidad de que alguno de los pacientes en el grupo sin MC pudiera haber tenido compromiso meníngeo, lo cual generaría que los resultados entre ambas poblaciones se superpongan haciendo más difícil ver una diferencia entre ambos grupos.

Describir las características de los pacientes con

Conclusión

En el análisis de líquido cefalorraquídeo se ha encontrado que a medida que se incrementa la glucorraquia, la probabilidad de tener MC disminuye. Estos hallazgos son compatibles con otros estudios previos.

Identificar variables asociadas a la presencia de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo en nuestra población podría ser de vital importancia. Sin embargo, estudios prospectivos son necesarios para evaluar este hallazgo y detectar otros factores de riesgo.

Referencias

1. Glantz, M. J. et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 5, 3394–3402 (1999).
2. Corsini, E. et al. Intrathecal synthesis of tumor markers is a highly sensitive test in the diagnosis of leptomeningeal metastasis from solid cancers. *Clin. Chem. Lab. Med.* 47, 874–879 (2009).
3. Van Horn, A. & Chamberlain, M. C. Neoplastic meningitis. *J. Support. Oncol.* 10, 45–53 (2012).
4. Milburn-McNulty, P., Michael, B., Moxham, N., Fletcher, N. & Crooks, D. How to do it: How to get the most out of cerebrospinal fluid cytology. *Pract. Neurol.* 12, 241–243 (2012).
5. Pauls, S. et al. Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur. J. Radiol.* 81, 974–978 (2012).
6. Buenos Aires Ciudad - Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Buenos Aires Ciudad -

Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires at <<http://www.buenosaires.gob.ar/>>

7. Oechsle, K., Lange-Brock, V., Kruell, A., Bokemeyer, C. & de Wit, M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136, 1729–1735 (2010).
8. Blaney, S. M. & Poplack, D. G. Neoplastic meningitis: diagnosis and treatment considerations. *Med. Oncol.* 17, 151–162 (2000).
9. Gleissner, B. & Chamberlain, M. C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol.* 5, 443–452 (2006).