

Leptomeningeal Karsinomatozis

LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS

* Dr. Mustafa Özdoğan, ** Dr. Erkan Çoban

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Antalya , ** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

ÖZET

Leptomeningeal karsinomatozis, birçok sistemik tümörün nörolojik bir komplikasyonu olup, leptomeninks ve subaraknoid alanların neoplastik hücreler tarafından multifokal invazyonu ile karakterizedir. Kanserli hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Leptomeninks en sık tutan solid kanserler meme kanseri, akciğer kanseri ve melanomadır. Kanser olduğu bilinen hastada gadoliniumlu manyetik rezonans ile kranium veya medulla spinaliste subaraknoid nodüllerin gösterilmesi tanısal olabilir. Tanı sıklıkla lumbal ponksiyon ile konmakla beraber leptomeningeal karsinomatozisli hastaların %10'unda serebrospinal sıvı sitolojisinde negatiflik saptanır. Tedavi çoğu hasta için palyatif olup, ortalama yaşam süresi 6 ayın altındadır. Tedavi genellikle intratekal kemoterapiyi takiben semptomatik bölgelerin radyoterapiyi şeklindedir. Günümüzde leptomeningeal karsinomatozis tedavisinde, hormonal tedavi, monoklonal antikolar, sinyal transdüksiyon inhibitörleri ve gen tedavisi, yeni tedavi seçenekleri olarak inceleme altındadır.

Anahtar sözcükler: leptomeningeal karsinomatozis, tanı, tedavi

SUMMARY

Leptomeningeal carcinomatosis is a neurological complication of several systemic tumors, and is characterized by multifocal invasion of the leptomeninges and subarachnoid space by neoplastic cells. Leptomeningeal carcinomatosis occurs in approximately 5% of patients with cancer. Among solid tumors, breast cancer, lung cancer, and melanoma are the primary tumors most frequently associated with leptomeningeal carcinomatosis. The diagnosis is most commonly made by lumbar puncture although the cerebrospinal fluid cytology is persistently negative in about 10% of patients with leptomeningeal carcinomatosis. In patients with known cancer, magnetic resonance scan with gadolinium may be diagnostic when subarachnoid nodules can be demonstrated in the head or spine. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis is currently palliative for most patients, with an expected median survival of less than 6 months. Therapy usually involves radiotherapy to symptomatic sites, often followed by intrathecal chemotherapy. New therapies for leptomeningeal carcinomatosis that are currently under investigation include hormonal therapy, monoclonal antibodies, signal transduction inhibitors, and gene therapy.

Key Words: leptomeningeal carcinomatosis, diagnosis, treatment

GİRİŞ

Leptomeningeal karsinomatozis (LK), birçok sistemik tümörün nörolojik bir komplikasyonu olup, leptomeninks ve subaraknoid alanların neoplastik hücreler tarafından multifokal invazyonu ile karakterizedir.¹ İlk kez 1870 yılında, akciğer kanserli bir hastada tanımlanmış olup, o dönemde nadir görülen bir durum olarak bilinmiş ve ancak otopsiler ile tanı konulabilmiştir.² Günümüzde kanser hastalarında artan hekimlik tecrübesi, gelişen tanısal tetkikler, kanser hastalarının daha iyi tedavi edilmesi ve tedaviler sonrası artan sağ kalım

süreleri ile de ilişkili olarak LK saptanma sıklığı artmıştır.³ LK, kanserli hastaların nörolojik fonksiyonlarında ve becerilerinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir.

Meningeal tutulum sistemik karsinomu olan hastaların %5-11'inde ilk klinik belirti olarak ortaya çıkabilir veya remisyondaki kanser hastalarında nüksün ilk belirtisi LK olabilir.⁴ LK solid tümörlerde %5-8⁵, Hodgkin dışı lenfomalarda %5-29⁶⁻⁸ ve lösemilerde %11-70^{9,10} oranında görülebilmektedir. Bazı primer beyin tümörlerinde leptomeningeal yayılım sıklıkla görülmektedir (malign astrositoma %14¹¹, medulloblastoma %32¹²).

PATOGENEZ

Primer tümörün leptomeningeal alana yayılımında çeşitli mekanizmalar rol alır;¹³

1. Hematojen yolla yayılım (en sık görülen yayılımdır)
2. Doğrudan yayılım
3. Bozulmuş venöz pleksus kapaklarından taşınarak yayılım
4. Sinir yoluyla yayılım
5. Perinöral ve perivasküler lenfatikler yoluyla yayılım
6. Koroid pleksusdan kaçış veya subependimal metastaz yoluyla yayılım
7. İyatrojenik yolla (parankimal metastazın cerrahisi sırasında)

KLİNİK BULGULAR

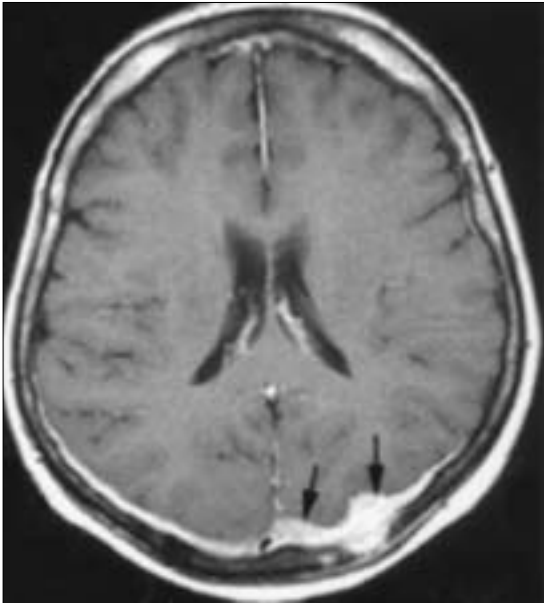
LK, genellikle multifokal nörolojik semptom ve bulgularla kendini gösterirken, bazen gizli bir kanserin ilk klinik yansıması olarak ortaya çıkabilir. Kanserli bir hastada multifokal nörolojik semptomların varlığında LK'dan şüphelenmelidir. En sık görülen semptom ağrıdır (%80). Ağrısı olan hastaların %50'sinden fazlasında spinal, radiküler ve meningeal vasıfta ağrı görülürken, %25 civarında diffüz baş ağrısı görülür.¹⁴ LK'lı hastalarda kraniyal nöropati^{15,16}, mononöritis¹⁷, radikülopati¹⁸ ve idrar enkontinansı¹⁹ gibi lokalize semptomlar da gözlemlenebilir. Perivasküler tümör depozitleri nedeniyle dolaşımın bozulması, tümöre bağlı hiperkoagulabilite ve tümör embolisine bağlı iskemik semptomlar veya stroke da nadiren görülebilir.²⁰ LK

nadiren santral hipoventilasyona²¹, diensefalik sendroma²² ve diabetes insipitusa²³ da yol açabilir. Bazı hastalarda minimal semptom varken herhangi bir patolojik fiziksel muayene bulgusu saptanamayabilir ve ancak manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi ile tanı ortaya konabilir.²⁴ Erken tanı için en önemli faktör klinik şüpheliliktir.

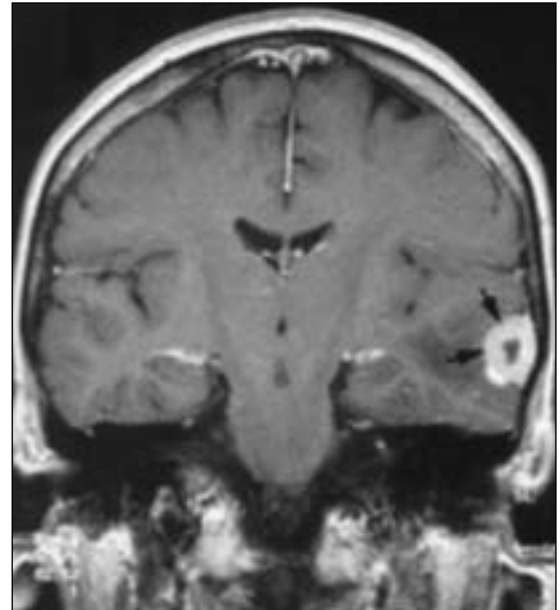
TANI

Tanısal yaklaşımda The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'in önerileri doğrultusunda; beyin ve spinal alan MR ile görüntülenmeli, takiben serebrospinal sıvı (SS) tetkikleri (biyokimyasal, hücre sayısı, sitopatolojik inceleme) yapılmalıdır.²⁵

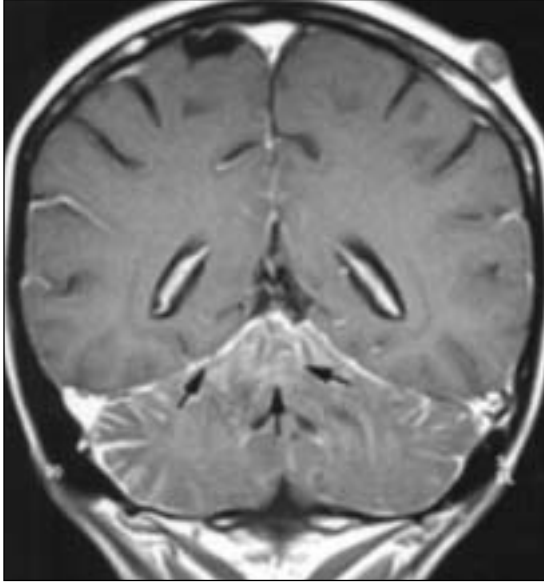
Gadoliniumlu MR görüntüleme, tomografik görüntüleme ve SS sitolojilerine göre daha sensitiv olmakla beraber spesifik değildir.^{26,27} LK; plak benzeri tutulum, meninkslerde yaygın bir kalınlaşma veya nodüler tutulum şeklinde karşımıza çıkabilir. Meninkslerde yaygın kalınlaşma ve nodüler tutulum tiplerinin postkontrast MR görünümü şekil 1,2,3 te gösterilmiştir (Şekil 1 ve 2 aynı hastaya aittir, görüntüler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği arşivinden alınmıştır). Plak benzeri ve nodüler tutulum solid tümörlerle daha sık görülürken, yaygın kalınlaşma şeklindeki tutulum özellikle lenfoma ve lösemilere eşlik eder. MR'ın kontrendike olduğu durumlarda myelografi yapılarak zarda kalınlaşmalar, nodüleriteler, ekstradural kitleler, spinal sıvı akışındaki tıkanıklar saptanabilmekte ve tanıda yol gösterici olabilmektedir.²⁸



Şekil 1.



Şekil 2.



Şekil 3.

LK tanısı için ilk yapılan SS sitolojisinde malign hücre saptanma oranı % 50 iken tekrarlayan 3 SS sitoloji sonrası bu oran % 80 civarında olmaktadır. SS incelemesinde; hastaların çoğunda protein düzeyinde artma, glukoz düzeyinde azalma (% 25-30), lenfositik pleositosis (%50) ve artmış açılış basıncı saptanır (%50).^{15,29}

SS'de yapılabilecek tetkikler;

- Rutin incelemeler (hücre sayımı, protein ve glukoz düzeyi)
- Sitoloji
- Akım sitometrisi (hücre yüzey belirteçleri)
- İmmünohistokimya
- Tümör belirteçleri
- Polimeraz zincir reaksiyonu

SS'de saptanan eozinofili, bu duruma neden olabilecek başka bir neden yoksa yüksek oranda LK'yı telkin eder.³⁰ Alınan SS örneklerinde çok az miktarda malign hücre bulunması nedeniyle patolojik tanı koymak çoğunlukla güçtür. Özellikle solid tümörlerde SS tümör içeriği, lenfoma ve lösemiden belirgin derecede daha azdır.³¹ Klinik olarak LK düşünülen ve sitoloji negatif olan durumlarda tümör belirteç çalışmaları tanıda yardımcı olabilmektedir (over kanserinde Ca 125, meme kanserinde Ca 15-3, akciğer kanserinde alkalen fosfataz, lenfomalarda α -2-mikroglobulin, koryokarsinomda HCG vb).³²⁻³⁴ Ancak tek başına bu testlerin duyarlılığı düşüktür.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda öncelikli olarak enfeksiyöz menenjitler, Castleman's hastalığı, granülomatöz anjitis, histiositosis, Lyme hastalığı, multipl skleroz, fir-

satçı enfeksiyonlar, vaskülitik sendromlar, paraneoplastik ensafalomyelit düşünülmelidir.

TEDAVİ

Günümüz koşullarında LK'lı hastaların çoğunda tedavi palyatiftir ve median sağ kalım 6 aydan daha kısadır.⁸ Tedavide en önemli hedef nörolojik bulguların kontrolü ve ilerlemesinin önlenmesidir. Tedavide temel yaklaşımlar, alta yatan kanserin optimal tedavisinin yanında, intratekal kemoterapi (metotreksat, sitozin arabinosid, tiotepa vb) ve semptomatik tedavileri (steroidler, şant girişimleri, radyoterapi, anti-konvülsanlar, analjezikler vb) içermektedir.¹³ Tedavi tümörün tipine, hastalığın yayılımına ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir. Kemoterapiye duyarlı olmaları nedeniyle lenfoma ve lösemi grubunda LK'lı hastaların prognozu solid tümörlere göre daha iyidir. LK'nın sık olarak saptandığı bazı hematolojik kanserlerde profilaktik tedavilerin faydalı olduğu bilinmektedir. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda kranial radyoterapi uygulanmaksızın intratekal metotreksat uygulanmasının santral sinir sistemi nüksünü %4 gibi düşük düzeylere indirdiği bildirilmiştir.³⁵ Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda profilaktik kranial radyoterapi beyin metastazının insidansını azaltmakla birlikte leptomeningeal nüksleri önleyici değildir.³⁶ NCCN rehberlerine göre intratekal kemoterapi induksiyon, konsolidasyon ve idame tedavi şeklinde uygulanmalıdır.²⁵ İndüksiyon tedavisinden sonra hasta klinik ve SS sitolojisi ile değerlendirilmelidir. Klinik olarak hasta iyileşme eğiliminde ve sitoloji negatif bulunursa aynı kemoteropatik ilaç ile konsolidasyon ve takiben idame tedaviler uygulanmalıdır. Hastada iyileşme gözlenmemesi durumunda farklı kemoteropatik ajanlar başlanmalıdır. Uygulanan tedaviler sonrası %50-90 hastada ağrı ve nörolojik kayıplarda palyasyon sağlanabilmektedir.^{37,38}

Günümüzde LK tedavisinde, hormonal tedavi, monoklonal antikorlar, sinyal transdüksiyon inhibitörleri ve gen tedavisi yeni tedavi seçenekleri olarak inceleme altındadır.³⁹⁻⁴²

Sonuç olarak, LK kanserli hastalarda artık daha sık görülen ve tanı konan, aynı zamanda ciddi nörolojik problemlere yol açabilen bir durumdur. Erken tanıda klinik şüphe çok önem taşır. Bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi seçenekleriyle semptomlarda önemli düzelmeler sağlanabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lee JY, Bergmann M, Kuchelmeister K, et al. Metastasizing extraneural tumors along the CSF pathway. Clin Neuropathol 1997;16:117-21.

2. Eberth CJ. Zur entwicklung des epitheliomas (cholesteatomas) der pia und der lung. *Virchows Arch* 1870; 49:51-63.
3. Boogerd W. Central nervous system metastasis in breast cancer. *Radiother Oncol* 1996; 40: 5-22.
4. Johnson JD, Young B. Demographics of brain metastasis. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 337-44.
5. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985; 3: 729-50.
6. Herman TS, Hammond N, Jones SE, et al. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. *Cancer* 1979; 43: 390-7.
7. Litam JP, Cabanillas F, Smith TL, et al. Central nervous system relapse in malignant lymphomas: risk factors and implications for prophylaxis. *Blood* 1979; 54: 1249-57.
8. MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, et al. Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982; 49: 586-95.
9. Meyer RJ, Ferreira PP, Cutner J, et al. Central nervous system involvement at presentation in acute granulocytic leukemia. A prospective cyto centrifuge study. *Am J Med* 1980; 68: 691-4.
10. Stewart DJ, Keating MJ, McCredie KB, et al. Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. *Cancer* 1981; 47: 184-96.
11. Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 126: 84-92.
12. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3234-7.
13. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 25-66.
14. Boyle R, Thomas M, Adams JH. Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour—a clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J* 1980; 56: 149-58.
15. Jeyapalan SA, Batchelor TT. Diagnostic evaluation of neurologic metastases. *Cancer Invest* 2000; 18: 381-94.
16. Hernandez-Ramos FJ, Serrano-Castro PJ. Deafness from leptomeningeal metastasis. *Neurologia* 1996; 11:344.
17. Galassi G, Zonari P, Artusi T, et al. Leptomeningeal carcinomatosis presenting as progressive multineuritis: clinical, pathologic, and MRI study. *Clin Neuropathol* 1996; 15: 159-62.
18. Kaplan JG, Portenoy RK, Pack DR, et al. Polyradiculopathy in leptomeningeal metastasis: the role of EMG and late response studies. *J Neurooncol* 1990; 9: 219-24.
19. Chua JJ, Tan PK, Seow WT. Leptomeningeal metastasis with urological presentation. *Singapore Med J* 1997; 38: 266-7.
20. O'Neill BP, Dinapoli RP, Okazaki H. Cerebral infarction as a result of tumor emboli. *Cancer* 1987; 60: 90-5.
21. Marcus FS, Dandolos EM, Friedman MA. Meningeal carcinomatosis in breast cancer presenting as central hypoventilation: a case report with a brief review of the literature. *Cancer* 1981; 47: 982-4.
22. Ashworth B. Cerebral histiocytic lymphoma presenting with loss of weight. *Neurology* 1982; 32: 894-6.
23. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759-72.
24. Elliott P, Ku NN, Werner MH. Neoplastic meningitis with normal neurological findings. Magnetic resonance imaging results. *J Neuroimaging* 1995; 5: 233-6.
25. Grossman SA, Spence A. NCCN clinical practice guidelines for carcinomatous/lymphomatous meningitis. *Oncology* 1999; 13: 144-52.
26. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40: 435-8.
27. River Y, Schwartz A, Gomori JM, et al. Clinical significance of diffuse dural enhancement detected by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1996; 85: 777-83.
28. Kaplan JG, Portenoy RK, Pack DR, et al. Polyradiculopathy in leptomeningeal metastasis: the role of EMG and late response studies. *J Neurooncol* 1990 ; 9: 219-24.
29. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995; 38: 51-7.
30. Conrad KA, Gross JL, Trojanowski JQ. Leptomeningeal carcinomatosis presenting as eosinophilic meningitis. *Acta Cytol* 1986; 30: 29-31.
31. Kranz BR. Detection of rare malignant cells and their apoptotic fragments in cerebrospinal fluid. *Lancet* 2000; 356: 1242-4.
32. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998; 50: 1173-5.
33. Garicochea B, Cliquet MG, Melo N, et al. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia identified by polymerase chain reaction in stored slides: a case report. *Mod Pathol* 1997; 10: 500-3.
34. Oschmann P, Kaps M, Volker J, et al. Meningeal carcinomatosis: CSF cytology, immunocytochemistry and biochemical tumor markers. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 395-9.
35. Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized Pethema All-89 Trial. *Haematologica* 2001; 86: 586-95.
36. Balducci L, Little DD, Khansur T, et al. Carcinomatous meningitis in small cell lung cancer. *Am J Med Sci* 1984; 287: 31-3.
37. Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991; 67: 1685-95.
38. Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T. Leptomeningeal metastases treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 611-8.
39. Ozdogan M, Samur M, Bozcuk HS, et al. Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 229-31.
40. Brown MT, Coleman RE, Friedman AH, et al. Intrathecal 131I-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with leptomeningeal neoplasms or primary brain tumor resection cavities with subarachnoid communication: phase I trial results. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 963-72.
41. Archer GE, Sampson JH, Lorimer IA, et al. Regional treatment of epidermal growth factor receptor VIII-expressing neoplastic meningitis with a single-chain immunotoxin, MR-1. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2646-52.
42. Oldfield EH, Ram Z, Chiang Y, et al. Intrathecal gene therapy for the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. GTI 0108. A phase I/II study. *Hum Gene Ther* 1995; 6:55-85.