

Meningeal karcinomatose

Reservelæge Sofia Sulim & overlæge Morten Høyer

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Resume

Meningeal karcinomatose (MK) ses hos 5-8% af patienterne med cancer. MK er oftest udtryk for fremskreden kræftsygdom. MK er oftest svært invaliderende, og den er forbundet med en dårlig prognose. Median levetid er 4-11 uger. Diagnostikken er baseret på cytologisk undersøgelse af cerebrospinalvæske og neuroradiologiske undersøgelser, specielt magnetisk resonans-skanning. Behandlingen er som regel palliativ og omfatter strålebehandling og/eller kemoterapi.

Meningeal karcinomatose (MK) eller leptomeningeal metastasering defineres som diffus eller multifokal metastasering af tumorceller til leptomeninges. Tilstanden ses sjældent som led i kræftsygdommens debut, men den forekommer relativt hyppigt i forbindelse med recidiv efter den primære behandling [1-2]. Symptomerne er som regel komplekse og giver anledning til differentialdiagnostiske overvejelser. Behandlingsmulighederne er ofte begrænsede. MK ved solide tumorer ses med stigende hyppighed, hvilket sandsynligvis skyldes, at patienterne nu lever længere som følge af forbedret onkologisk behandling.

Materiale og metoder

Oversigtsartiklen er baseret på en søgning i Pubmed med søgeordene *meningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal metastases* og *carcinomatous meningitis*. Den primære søgning blev begrænset til engelsksprogede artikler publiceret efter 1990.

Epidemiologi

MK diagnosticeres hos 5-8% af patienterne med cancer [2-4]. Det ses ofte hos patienter med primære cerebrale tumorer som ependyom og medulloblastom [5]. De fleste solide og hæmatologiske tumorer kan metastasere til leptomeninges. Blandt de solide tumorer ses MK oftest hos patienter med brystkræft, lungekræft (især *small cell lung cancer*, SCLC) og malignt melanom [1, 6] (Tabel 1). Der er vanskeligt at estimere den reelle incidens af MK, idet tilstanden formodes at være underdiagnosticeret [7]. Hos 2-5% af patienterne med brystkræft, 6-11% af lungekræftpatienterne og op til 20% af patienterne med malignt melanom udvikles der MK [6]. Incidencen er stigende som resultat af forlænget overlevelsestid ved onkologisk behandling, forbedret diagnostik, især neuroradiologiske undersøgelser og stigende klinisk opmærksomhed [1, 6]. Blandt de hæmatologiske tumorer ses MK især ved

akut lymfatisk leukæmi (ALL), akut myeloid leukæmi (AML) og aggressiv non-Hodgkins lymfom (a-NHL) [6]. Hyppigheden af MK ved leukæmier er aftaget betydeligt efter indførelse af rutinemæssig centralnervesystem (CNS)-profylakse med kraniospinal bestråling og intratekal kemoterapi. MK udvikles i de fleste tilfælde ved fremskreden eller progredierende cancer, men det kan være første tegn på metastatisk sygdom og ses i sjældne tilfælde som debutsymptom [1].

Patogenese

Leptomeninges består af arachnoidea mater og pia mater. Disse to membraner afgrænser det subaraknoidale rum med indhold af cerebrospinalvæske (CSF). Leptomeningeal metastasering sker ved direkte indvækst fra primære og sekundære cerebrale tumorer samt fra tumorer uden for CNS (f.eks. fra et rhinopharynxkarcinom med indvækst langs kranienerven), ved hæmatogen spredning eller ved kontaminering af det subaraknoidale rum under kirurgisk fjernelse af cerebrale tumorer.

Yderligere spredning inden for det subaraknoidale rum foregår enten via dannelse af et tyndt lag af tumorceller på leptomeninges, hvilket er typisk for leukæmi/lymfom, eller via dannelse af plaque eller noduli, som især ses ved solide tumorer. Nodulære forandringer er lokaliseret til steder, hvor tumorceller ophobes pga. mekaniske forhold som tyngdekraft og langsomt CSF-flow, dvs. i cisternae subarachnoidales, fossa posterior, cauda equina eller langs nerverødder [6].

Cerebral dysfunktion ved MK skyldes oftest direkte tumorindvækst i hjerneparenkym og nerver. Forhøjet intracerebralt tryk kan opstå som følge af kompromitteret CSF-flow eller nedsat absorption af CSF. Perivaskulær tumorinfiltration kan påvirke blodtilførslen og medfører cerebrale infarkter, og der kan opstå meningeal irritation eller påvirkning af den neurale metabolisme [6].

Den intakte blod-hjerne-barriere muliggør kun en beskedent penetration af cytostatika til det spinale rum. Ofte opnås kun koncentrationer af kemoterapeutika på mindre end 10% af se-

Tabel 1. Primære solide tumorer som årsag til meningeal karcinomatose [1].

Tumortype	Forekomst i procent ved meningeal karcinomatose
Brystkræft	51
Lungekræft	26
Malignt melanom	12
Urogenital kræft	6
Hoved-hals-kræft	2
Kolorektal kræft	1
Ukendt primærtumor	2

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

rumkoncentrationerne [8]. Den ringe passage til spinalrummet er årsag til hyppig forekomst af MK hos patienter, der har opnået remission af cancer uden for CNS.

Symptomer

Symptomerne kan deles op i cerebrale, kranienerverrelaterede og spinale. Cerebrale symptomer omfatter hovedpine, kvalme, opkastninger, kognitive forstyrrelser og ataksi. Desuden kan der forekomme bevidsthedssvækkelse, epilepsi eller svimmelhed. I sjældne tilfælde ses der isolerede psykiske symptomer [9]. Kranienervpåvirkning i form af parese eller neuralgi kan involvere alle nerver, men oftest ses øjenmuskelparese med diplopi eller facialisparese. Spinale symptomer omfatter radikulære smerter, pareser, hyppigst af underekstremiteter, cauda equina-syndrom og sensibilitsændringer. Nakkesmerter kan være udtryk for meningeal irritation. Hos patienter med MK fra solide tumorer er der rapporteret om forekomst af cerebrale symptomer hos 50%, kranienervpåvirkning hos 38% og spinale symptomer hos 70% [1]. De fleste patienter har multifokale neurologiske udfald, som afspejler et multifokalt/diffust metastaseringsmønster [1, 7].

Trods radiologisk respons på antineoplastisk behandling vil symptomerne ofte være irreversible, da tumorindvækst i nerver og hjerneparenkym med tiden medfører substanstab.

Diagnostik

Diagnosen er baseret på anamnese, objektive kliniske fund, computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning og undersøgelse af CSF. Undersøgelse af CSF omfatter cytologi og biokemi inklusive tumormarkørerbestemmelse. Undersøgelse af CSF for tumorceller er gylden standard ved diagnostik af MK. Specificiteten er 100% og sensitiviteten er 75% [10, 11]. *Glantz et al* [12] har formuleret retningslinjer som skal reducere falsk negativ rate ved CSF-undersøgelse. Forfattere anbefaler udtagelse af et stort volumen af CSF (minimum 10,5 ml), idet volumenstigning fra 3,5 ml til 7,0 ml og 10,5 ml reducerede falsk negativ raten fra 32% til 10% og 3%. Punkturstedet har ligeledes betydning, og chancen for påvisning af tumorceller stiger, hvis CSF udtages tæt på det symptomgivende område. Således medfører ventrikelpunktur hos patienter med overvejende cerebrale symptomer og lumbalpunktur hos patienter med spinale symptomer høj sensitivitet [12]. I de fleste studier rapporteres der om positiv cytologi ved første punktur i ca. 50% af tilfældene, stigende efter anden punktur til 80-90%, mens tredje eller flere punkturer kun giver en beskedent yderligere stigning. Hos 10% af patienterne med MK vil der være vedvarende negativ cytologi [1, 13]. CSF bør undersøges snarest muligt efter punktur, idet sen undersøgelse medfører celledød, selv ved opbevaring i køleskabet. En rekviritionsseddel skal indeholde oplysninger om histologi af primærtumoren.

Andre abnorme CSF-fund såsom forhøjet cerebrospinalt tryk, forhøjet proteinindhold og lavt glukoseindhold og lym-

focytær pleocytose er uspecifikke, men ofte relateret til MK og støtter diagnosen [1, 12].

Tumormarkører som humant choriogonadotropin (HCG) og α -fötoprotein (AFP) er vigtige ved germinative tumorer, hvor forhøjet værdi i CSF og blod betragtes som diagnostisk. Immunfænotypebestemmelse ved flowcytometri og kromosomanalyse har en vis betydning ved diagnostik af hæmatologiske tumorer. Polymerasekædereaktionsmetoder er under udvikling [14, 15].

Det er imidlertid ikke altid muligt at undersøge CSF. Lumbalpunktur er kontraindiceret hos patienter med forhøjet intrakranielt tryk og ved svær koagulopati [12].

Neuroradiologiske undersøgelser inkluderer CT og MR-skanning af cerebrum og medulla spinalis. Typiske abnorme fund ved MK vil være diffus kontrastoplading i leptomeninges, fortykkelse eller nodulær opladning subaraknoidalt og hydrocefalus. MR-skanning med gadoliniumkontrast har betydelig bedre sensitivitet (76%) og specificitet (77%) end CT [10].

Sensitiviteten er således på højde med sensitiviteten ved cytologisk undersøgelse af CSF [10,11]. Falsk negative fund ses hos 30% ved MR-skanning og hos 58% ved CT [16, 17].

Der er hensigtsmæssigt at påbegynde udredning på mistanke om MK med MR-skanning, idet lumbalpunktur kan forårsage iatrogen leptomeningeal opladning [4].

Diagnostiske kriterier

Diagnose stilles hos patienter med verificeret cancersygdom og symptomer/objektive fund, der er forenelige med MK og enten positiv CSF-cytologi eller typiske MR-skanningsfund. Hos patienter med MK som debutsymptom og ukendt primærtumor kræves der som hovedregel en cytologisk verifikation af diagnosen [2, 4].

Differentialdiagnose

Neurologiske symptomer hos cancerpatienter kan være udtryk for paraneoplastisk syndrom og neurotokicitet ved visse cytostatikabehandlinger, eller de kan være følger efter tidligere strålebehandling.

Stråleinducerede forandringer, traumer, herunder iatrogen (kraniotomi, lumbalpunktur) og opportunistiske infektioner (f.eks. kryptokokmeningitis) kan medføre leptomeningeal opladning ved MR-skanning [4].

Prognose

Patienter med MK har en dårlig prognose. Det gælder især for patienter med MK, der er udviklet fra solide tumorer, og ved recidiv af leukæmi. Den mediane overlevelsestid uden behandling er 4-11 uger [1, 3, 6]. Behandling kan kun yderst sjældent medføre helbredelse. Ofte er kun palliation og begrænset levetidsforlængelse mulig.

Behandling

Behandling af MK inkluderer stråle- og kemoterapi. For at

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

opnå optimal effekt skal behandlingen virke både mod systemisk sygdom, leptomeningeale plaque samt kunne sanere CSF. Systemisk kemoterapi spiller en central rolle i behandling, idet der hos de fleste patienter udvikles MK under systemisk sygdomsprogression [1]. Leptomeningeale plaques er ofte rigt vaskulariserede og indeholder fenestrerede kar uden blod-hjerne-barriere, hvilket muliggør god penetration af cytostatika. Ved højdosis intravenøs behandling med methotrexat opnås potentielt cytotoxiske koncentrationer i CSF [18]. Man kan således ved systemisk kemoterapi samtidig kontrollere sygdom inden for og uden for CNS, mens intratekal kemoterapi kun har virkning i CSF og alene penetrerer få millimeter ned i plaques.

Profylaktisk intratekal kemoterapi har opnået rutinemæssig plads i behandling af ALL og a-NHL hos børn og voksne pga. hyppig forekomst af leptomeningeal recidiv efter den primære kemoterapi [19]. Der er derimod kun beskedne effekter af intratekal kemobehandling ved de fleste solide tumorer. På grund af lokalirriterende effekt kan de fleste cytostatika ikke anvendes til intratekal administration. Undtagelserne er methotrexat, cytarabine og thiotepa, der er effektive ved hæmatologiske tumorer og mammacancer, men ikke ved de fleste solide tumorer [2-4]. Desuden penetrerer cytostatika dårligt i tumorplaque, og MK medvirker ofte til abnormt CSF-flow, hvorfor ikke hele leptomeninges eksponeres for cytostatika.

Kombinationsbehandling i form af systemisk samt intratekal kemoterapi og strålebehandling mod symptomgivende områder er udbredt, også til MK udgået fra solide tumorer. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser og kun få prospektive ikke-randomiserede undersøgelser af behandlingernes effekt. Viden på dette område baseres fortrinsvist på retrospektive opgørelser af grupper af patienter, der ofte er heterogene med hensyn til tumorhistologi mv. [1, 20, 21].

I flere nyere undersøgelser betvivles rollen af intratekal kemoterapi ved MK fra solide tumorer. I en retrospektiv undersøgelse finder *Siegel* [22] tilsyneladende ingen effekt af intratekal kemoterapi, som var kombineret med lokaliseret strålebehandling mod symptomgivende MK. *Bookstein et al* [23] gennemførte en prospektiv undersøgelse af 98 patienter, der var randomiseret til regimener med eller uden intratekal kemoterapi. Der var ingen forskel på respons hverken i form af tumorregression eller overlevelse. Der var flest komplikationer hos patienter, der modtog kemoterapi. I en retrospektiv undersøgelse rapporteret af *Orlando et al* [24] var der ikke nogen effekt af intratekal kemoterapi hos patienter med MK sekundært til mammacancer.

I en retrospektiv undersøgelse af *Fizazi et al* [25] med 68 patienter med mammacancer havde patienter behandlet med højdosis intratekal methotrexat et bedre respons end patienter, der fik konventionel dosis, og højdosis-methotrexat medførte forlænget overlevelse (14 versus syv uger). I samme undersøgelse konkluderede man, at bedst respons opnås hos patienter, som på diagnosetidspunkt har kontrolleret syste-

misk sygdom, lavt spinalproteinindhold (<5 g pr. l) og modtager systemisk kemoterapi. Der foreligger ingen evidens for at kombinationen af intratekal- og systemisk kemoterapi er mere effektiv end monoterapi [26]. Der var ingen signifikant forskel på overlevelse og bivirkninger ved monoterapi med intratekal thiotepa sammenlignet med methotrexat [27].

I en randomiseret undersøgelse, hvor ny *sustained-release* cytarabin (DepoCyt) til intratekal administration hver anden uge blev sammenlignet med methotrexat to gange ugentlig var der forlænget tid til neurologisk progression i DepoCyt-gruppen [28]. Endvidere gav DepoCyt højere responsrate og bedre livskvalitet end standardterapi med cytarabin [29].

Bivirkninger af intratekal kemoterapi omfatter neurotoksicitet i form af akut kemisk meningitis, leukoencefalopati og systemisk toksicitet med udvikling af mukositis og myelosuppression [2, 22, 23]. Risiko for cerebral toksicitet synes at være særlig høj, når intratekal kemoterapi kombineres med cerebral bestråling.

Strålebehandling til patienter med forventning om langtidsoverlevelse gives som ekstern bestråling med en total stråledosis på ca. 35 Gy til hele cerebrum og efterfølgende høj dosis mod fokale områder af MK. Som palliativ behandling gives 20-30 Gy mod fokal forekomst af MK eller mod symptomgivende områder [2, 6]. Man kan som regel opnå god pallierende effekt.

Kirurgi bruges kun i begrænset omfang, ved anlæggelse af intraventrikulær kateter (f.eks. Ommaya reservoir) hvis intratekal kemoterapi planlægges. Hos patienter med symptomgivende forhøjelse af intrakranielt tryk/hydrocefalus kan der anlægges ventrikulo-peritoneal shunt, hvilket dog indebærer en vis risiko for spredning af tumorceller til peritoneum.

Behandlingsstrategi ved meningeal karcinomatose

Patienter med leukæmi, malignt lymfom og germinative tumorer skal som hovedregel tilbydes systemisk kemoterapi suppleret med strålebehandling og/eller intratekal kemoterapi med kurativ sigte.

Patienter med MK udviklet fra andre solide tumorer tilbydes relevant systemisk kemoterapi afhængigt af tumorhistologi, alder, almentilstand og tidligere behandling. Kemoterapi kan kombineres med pallierende strålebehandling.

Ved neuralgi eller udvikling af pareser, og hvor kemoterapi ikke kan forventes at have effekt, bør patienterne tilbydes pallierende strålebehandling. Andre muligheder for palliation er steroider, tricykliske antidepressiva og antikrampuliva ved neuralgier og ventrikuloperitoneal shunt ved hydrocefalus.

Perspektiver

Der lægges stor vægt på forbedring af den systemiske behandling, herunder først og fremmest udvikling af mere effektiv systemisk cytostatisk behandling. Bl.a. arbejdes der med udvikling af cytostatika til intratekal brug, hvoraf tre nye er under klinisk afprøvning til patienter med MK (mafosfamid,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

diaziqon (AZQ) og topotecan) [2, 30]. Andre behandlingsmetoder er under udvikling, bl.a. målrettet radioterapi med 131-J koblet monoklonalt antistof, immunterapi og genterapi [6, 31]. Indtil videre må alle disse behandlinger betragtes som eksperimentelle.

Korrespondance: *Sofia Sulim*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd, DK-9000 Aalborg. E-mail: sofiasulim@dadlnet.dk

Antaget: 10. december 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-72.
2. De Angelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998;38:245-52.
3. Jason GS, Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Ann Oncol* 1996;7:773-86.
4. Demopoulos A. Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:196-204.
5. Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. *Acta Neurochir* 1994;126:84-92.
6. Grossmann SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999;25:103-19.
7. Grisold W, Drlicek M, Setine U. LC: clinical syndrome in different primaries. *J Neurooncol* 1998;38:103-10.
8. Kerr JZ, Berg S, Blaney SM. Intrathecal chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:227-36.
9. Weitzner MA, Olofsson SM, Forman AD. Patients with malignant meningitis presenting with neuropsychiatric manifestations. *Cancer* 1995;76:1804-8.
10. Straathof CSM, de Bruin HG, Dippel DWJ et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebral fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999;246:810-4.
11. Freilich RJ, Krol G, de Angelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38:51-7.
12. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer. Minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733-9.
13. Kaplan J, DeSouza T, Farkash A et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;92:25-9.
14. Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L et al. A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996;77:543-8.
15. Scrideli CA, Øueroz RP, Takayanagui OM et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in suspected leptomeningeal involvement in childhood acute lymphoblastic leukaemia: comparison to cytomorphological analysis. *Diagn Mol Pathol* 2003;12:124-7.
16. Collie DA, Brush JP, Lammie GA et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999;54:765-71.
17. Chamberlain M, Sandy A, Press G. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435-8.
18. Tetef ML, Margolin KA, Doroshow JH et al. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in the treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:19-26.
19. Wellwood J, Taylor K. Central nervous system prophylaxis in haematological malignancies. *Intern Med J* 2002;32:252-8.
20. Chamberlain MC, Kormanik PRN. Carcinomatous meningitis secondary to breast cancer: predictors of response to combined modality therapy. *J Neurooncol* 1997;35:55-64.
21. Nakagawa H, Murasawa A, Kubo S et al. Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neurooncol* 1992;13:81-9.
22. Siegal T. Leptomeningeal metastases: rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF-chemotherapy? *J Neurooncol* 1998;38:151-7.
23. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series with and without intracerebrospinalfluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756-63.
24. Orlando L, Curigliano G, Colleoni M et al. Intrathecal chemotherapy in carcinomatous meningitis from breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3057-60.
25. Fizazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A et al. Meningeal carcinomatosis in patients with, and results of high-dose intrathecal methotrexat regimen. *Cancer* 1996;77:1315-23.
26. Chamberlain M. Neoplastic meningitis: a guide to diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2000;13:641-8.
27. Grossmann SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexat and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993;11:561-9.
28. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain M 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* 1999;5:3394-402.
29. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-6.
30. Blaney SM, Poplack DG. New cytotoxic drugs for intrathecal administration. *J Neurooncol* 1998;38:219-23.
31. Coakham HB, Kemshead JT. Treatment of neoplastic meningitis by targeted radiation using 131-radiolabelled monoclonal antibodies. *J Neurooncol* 1998;38:225-32.