

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u chorych na raka piersi – nowy problem kliniczny

Anna Niwińska, Halina Rudnicka, Agnieszka Gruszczyńska, Tadeusz Pieńkowski

Przerzuty odległe z guzów litych do opon mózgowo-rdzeniowych mogą przebiegać pod postacią rakowatości opon lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Każda z tych postaci ma inny przebieg kliniczny i rokowanie. Nowotworowe zapalenie opon jest obecnie coraz częściej rozpoznawane u chorych na raka piersi. Wynika to z postępu w diagnostyce obrazowej oraz długiego przeżycia chorych na raka piersi. Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowi duży problem dla klinicysty z uwagi na małą skuteczność i znaczną toksyczność dostępnych metod leczenia. Stan ogólny chorej i wynik badania neurologicznego w chwili rozpoznania stanowią kryterium przeżycia.

Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, z uwzględnieniem: patofizjologii, objawów klinicznych, czynników rokowniczych, metod rozpoznawania, dostępnych metod leczenia, toksyczności leczenia i rokowania.

Breast cancer - related carcinomatous meningitis – a new clinical issue

Two different clinical types of leptomeningeal metastases from solid tumours exist: (i) local infiltration and (ii) dissemination of tumour cells throughout the neuraxis by the flow of the CSF (neoplastic meningitis, carcinomatous meningitis). Every type has different clinical manifestation and prognosis. At present carcinomatous meningitis is more frequently diagnosed – probably as a consequence of the progress in imaging techniques and the survival of breast cancer patients. Carcinomatous meningitis is developing as a clinical problem for oncologists and neurologist due to the poor efficacy and high toxicity of the treatment. The most important prognostic factors are overall performance and the neurological status.

In this article we review the issue of breast cancer-related carcinomatous meningitis – its pathophysiology, clinical symptoms, prognostic factors, methods of diagnosis and treatment, toxicity of the treatment and patient prognosis.

Słowa kluczowe: rak piersi, choroba rozsiana, przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych

Key words: breast cancer, disseminated disease, carcinomatous meningitis, neoplastic meningitis, leptomeningeal metastases, leptomeningeal carcinomatosis, meningeal carcinomatosis, leptomeningeal metastasis, leptomeningeal disease

Wstęp

Przerzutami z guzów litych do opon mózgowo-rdzeniowych określa się obecność komórek nowotworowych w przestrzeni podpajęczynówkowej: w płynie mózgowo-rdzeniowym lub/i na oponie miękkiej i pajęczycy. W piśmiennictwie polskim stosuje się dwa terminy dla określenia dwóch różnych postaci klinicznych o odmiennym przebiegu i rokowaniu: źle rokujące zapalenie nowotworowe opon mózgowo-rdzeniowych i lepiej rokująca rakowatość

opon i rdzenia. W piśmiennictwie anglosaskim używa się terminów: *leptomeningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal metastasis*, *meningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal disease*. Przedmiotem niniejszej pracy jest nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych z odczynem zapalnym, gdyż ta postać stanowi obecnie duży problem kliniczny.

Częstość zajęcia przez komórki nowotworowe opon mózgowo-rdzeniowych rośnie wskutek coraz lepszej diagnostyki i dłuższego przeżycia chorych na nowotwory. Obecnie odsetek takich chorych wynosi 5-8% [1-5]. Najczęściej stwierdza się je w raku piersi, płuca, białaczce i chłoniakach, rzadziej – w przebiegu czerniaka złośliwego, raka pęcherza moczowego, nerki i jajnika [1, 2, 6].

Średnie przeżycie chorych na nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu nowotwo-

rów litych nie zmienia się od 20 lat i wynosi 4-11 tygodni. Jest najdłuższe u chorych na raka piersi [1-3, 5, 7-9], u których na leczenie odpowiada około 60% pacjentów, na czas około 3-6 miesięcy [5, 10]. Tylko 10-15% chorych, u których podjęto leczenie, przeżywa 1 rok i dłużej [3]. U 70-90% pacjentów stwierdza się jednoczesowy rozsiew nowotworu do innych narządów [4-6, 11], w tym u około połowy – do mózgu [1, 4]. Tylko u niewielkiej grupy chorych na raka piersi opony mózgowo-rdzeniowe są jedynym miejscem przerzutów.

Obecnie nie istnieją ściśle określone kryteria postępowania terapeutycznego w tej jednostce chorobowej. Dotychczas nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad oceną optymalnej metody leczenia, a dostępne wyniki badań dotyczą chorych na różne nowotwory. W odniesieniu do chorych na raka piersi, w dostępnym piśmiennictwie grupy analizowanych pacjentek liczą mniej niż 50. Ponadto brak jednolitego kryterium odpowiedzi na leczenie, gdyż zmiany w badaniach obrazowych nie zawsze korelują ze stanem klinicznym.

W pracy przedstawiono aktualne dane z piśmiennictwa, dotyczące występowania nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, jego patofizjologii, objawów klinicznych, czynników rokowniczych, sposobu leczenia i toksyczności.

Patofizjologia

Przestrzeń podpajęczynówkowa, która oddziela oponę mięką od pajęczycy, zawiera około 140 ml płynu mózgowo-rdzeniowego. Płyn ulega kilkakrotnej wymianie w ciągu doby, a jego dobową produkcję wynosi około 600-800 ml [4, 5].

Komórki nowotworowe docierają do opon i płynu mózgowo-rdzeniowego kilkoma drogami: 1) krwionośną, 2) chłonną albo 3) przez ekspansję przerzutów z mózgu, kości i opony twardej. Następnie rozprzestrzeniają się drogą płynu mózgowo-rdzeniowego [4] i najczęściej osadzają w zbiornikach podstawy i tylnym dole czaszki oraz ogonie końskim [5]. W następnym etapie komórki nowotworowe naciekają powierzchnię mózgu, nerwów czaszkowych, rdzenia i korzeni nerwowych [3, 6, 12].

Przerzuty rosną w postaci rozlanych nacieków wzdłuż opon lub w formie guzków, najczęściej zlokalizowanych w ogonie końskim i na podstawie czaszki. Towarzyszy im odczyn zapalny, wyrażony w różnym stopniu [1]. W płynie mózgowo-rdzeniowym często stwierdza się podwyższoną pleocytozę: pobudzone limfocyty i monocyty [4, 6]. Nacieki nowotworowe, rosnące przez ciągłość z mózgu lub opony twardej, wywołują intensywną reakcję miejscową fibroblastów [3, 4, 6]. Włóknienie ogranicza rozsiew nowotworu do całej przestrzeni podpajęczynówkowej. Zwłóknienia prowadzą do zwężenia naczyń krwionośnych, niedokrwienia i zaburzenia metabolizmu kory mózgowej oraz trwałego uszkodzenia nerwów [4, 13]. W otoczeniu zwłóknień stwierdza się obszary demielinizacji nerwów. Stwierdzono słaby związek pomiędzy stopniem demielinizacji nerwów a objawami klinicznymi [1].

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych wynikają z naciekania i ucisku tkanki nerwowej: 1) mózgu i mózdzku, 2) rdzenia, 3) nerwów czaszkowych i 4) korzeni nerwowych. Charakterystyczne jest jednoczesowe, wielogniskowe występowanie nieprawidłowości na więcej niż 1 poziomie centralnego układu nerwowego, co wynika z przypadkowego osadzania się komórek nowotworowych w różnych częściach przestrzeni podpajęczynówkowej [1-6]. Objawy mózgowo-rdzeniowe mogą być następstwem: 1) miejscowych zaburzeń w ukrwieniu struktur mózgu, wynikających z efektu podkradania, wywołanego przez masywne nacieki nowotworowe, 2) naciekania przez ciągłość kory mózgowej oraz 3) wodogłowia, jako następstwa zaburzenia w odpływie płynu z komórki wskutek naciekania i zcpowania otworów wyprowadzających [3-5]. Do objawów mózgowych zalicza się: bardzo silne bóle głowy, nudności, wymioty, zaniki pamięci, zaburzenia świadomości, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, śpiączkę [4, 6]. Częstym objawem mózgowym nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest rozlana encefalopatia. Jest ona następstwem zaburzenia metabolizmu mózgu [5]. Uszkodzenia nerwów czaszkowych i korzeni nerwowych następują w następstwie ucisku i destrukcji nerwów przez nacieki nowotworowe. Najczęściej dochodzi do zaburzenia funkcji następujących nerwów czaszkowych: III, IV, VI, VII, ale może być zajęty każdy nerw, łącznie z II i VIII [2-6]. Objawy ze strony rdzenia kręgowego występują często. Najczęściej należą do nich osłabienie siły mięśniowej, zwłaszcza kończyn dolnych, bóle korzeniowe, parestezje i bóle kończyn, zaburzenia funkcji zwieraczy, bóle pleców i karku oraz zaburzenia czucia [2-6]. W Tabeli I przedstawiono objawy kliniczne nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych według częstości występowania.

Tab. I. Objawy kliniczne nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych według częstości występowania

Objaw	Częstość występowania w procentach
Bóle korzeniowe	48
Porażenie nerwów czaszkowych	45
Bóle głowy	40
Objawy mózgowo-rdzeniowe	38
Oslabienie mięśni kończyn	38
Objawy oponowe	29
Zaburzenia umysłowe	29
Trudności z chodzeniem	26
Zaburzenia czucia	24

Czynniki prognostyczne

Ocena wartości czynników prognostycznych w nowotworowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych może pozwolić na wyselekcjonowanie podgrupy chorych o dobrym

rokowaniu, która mogłaby odnieść korzyść z intensywnego leczenia, oraz grupy o złym rokowaniu, u której leczenie ograniczałoby się wyłącznie do poprawy jakości życia.

Do złych czynników rokowniczych zalicza się zły stan ogólny w chwili rozpoznania, porażenie nerwów przed rozpoczęciem leczenia, towarzyszące przerzuty odległe w innych lokalizacjach narządowych i wiek ponad 55 lat, choć ten ostatni czynnik nie jest potwierdzony przez wszystkich autorów [1, 3, 5-8, 14, 15].

Chore z niewielkim zaawansowaniem choroby podstawowej lepiej znoszą leczenie.

Pacjentki, które odpowiadają na leczenie, żyją średnio 4,5-7,2 miesiąca, a te, u których nie uzyskano odpowiedzi żyją średnio 1 miesiąc [1, 3, 10]. W badaniu Jaysona [7] średnie przeżycie chorych na raka piersi z zajęciem opon w stanie ogólnym według Karnofsky'ego < 60 wynosiło 36 dni, a w stanie ogólnym > 70-313 dni.

Wartość prognostyczna biochemicznych markerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (niski poziom glukozy, podwyższony poziom białka) nie została potwierdzona przez wszystkich autorów [1, 5]. Niektórzy uważają, że obniżenie tych parametrów świadczy o odpowiedzi na leczenie, ale nie koreluje z przeżyciem [16]. Inni potwierdzili zależność pomiędzy poziomem białka i glukozy, a przeżyciem chorych [1, 8, 14]. Ponadto nie jest jasny związek pomiędzy wartością markerów cytologicznych i biochemicznych, zawartych w płynie mózgowo-rdzeniowym, a stanem klinicznym chorego [15, 17].

W raku piersi, postać zrazikowa częściej niż przewodowa ma tendencję do rozsiewu do opon mózgowo-rdzeniowych. Harris stwierdził, że przerzuty do opon mózgowych wystąpiły u 16% chorych z rakiem zrazikowym i 0,3% chorych z rakiem przewodowym piersi [18, 19]. W innym badaniu stwierdzono raka zrazikowego bądź zrazikowego z przewodowym u 67% chorych z przerzutami do opon [7]. Zależność ta jest prawdopodobnie skutkiem różnic w ekspresji molekuł adhezyjnych w obu podtypach nowotworów. Rak przewodowy sutka częściej tworzy lite przerzuty w mózgu, natomiast rak zrazikowy daje typowy obraz nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych [1].

Rozpoznanie

Rozpoznanie zajęcia nowotworowego opon mózgowo-rdzeniowych opiera się na podstawie:

- 1) obrazu klinicznego pod postacią różnego stopnia nasilenia zespołów neurologicznych;
- 2) nieprawidłowego płynu mózgowo-rdzeniowego w postaci podwyższonego poziomu cytozy i białka, obniżonego poziomu glukozy oraz obecności komórek nowotworowych w rozmazie;
- 3) obecności zmian radiologicznych w obrazie rezonansu magnetycznego (MR) z kontrastem, pod postacią wzmocnienia opon lub ich fragmentarycznego pogrubienia [1, 5].

Najważniejszym badaniem, potwierdzającym rozpoznanie, jest wykrycie komórek nowotworowych w płynie

mózgowo rdzeniowym [2-5], ale nie można wykluczyć tej jednostki chorobowej w razie braku ich obecności w płynie. Często potrzeba kilku punkcji, aby je wykryć. Jedni autorzy podają, że w 46-90% przypadków udaje się wykryć komórki nowotworowe w pierwszej punkcji lędźwiowej [4, 6, 14], inni, że rozpoznanie udaje się ustalić dopiero po trzeciej punkcji [3]. Mimo to, u 10 % chorych można nigdy nie wykazać komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, a potwierdza je dopiero badanie pośmiertne [5, 6]. U niektórych chorych można wykryć komórki nowotworowe w płynie pobranym z komórki, a nie stwierdza się ich w płynie pobranym drogą nakłucia lędźwiowego. U innych stwierdzono odwrotną zależność [6]. Drugim, istotnym czynnikiem, typowym dla zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, jest podwyższony poziom cytozy, stwierdzany u połowy chorych [4]. Najczęściej stwierdza się limfocyty i monocyty. W trakcie leczenia dokanałowego obserwuje się normalizację poziomu cytozy.

U ponad 70% chorych występują nieprawidłowości biochemiczne płynu mózgowo-rdzeniowego: podwyższenie poziomu białka, obniżenie poziomu glukozy [3-6, 20]. Poza tym badano znaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej, LDH, CEA, kinazy kreatynowej, beta-glukuronidazy, beta-mikroglobuliny i mieliny [1, 3, 4, 6], ale znaczenie kliniczne tych markerów pozostaje nieznane, gdyż słabo korelują one ze stanem klinicznym chorych [5, 21, 22], tym bardziej, że istnieją różnice w stężeniach tych związków u danego chorego na poziomie komórki mózgu i odcinka lędźwiowego [23].

Najczulszą metodą diagnostyki radiologicznej w przerzutach do opon mózgowych jest badanie rezonansu magnetycznego z gadoliną [2-4]. Badanie pozwala na wykrycie zmian w postaci rozlanego zajęcia opon u około 90% chorych z nowotworami litymi [24]. Najczęściej zmiany są wyrażone w postaci liniowego wzmocnienia opon, uogólnionego lub ograniczonego wzmocnienia kontrastu w zakrętach, depozytów w komorach mózgu, ubytków tkanki mózgowej oraz wodogłowia [4, 5]. Najczęstszym objawem zajęcia nowotworowego opon w odcinku rdzenia kręgowego w obrazie rezonansu jest: pogrubienie korzeni nerwowych, poszerzenie rdzenia, guzki w okolicy podpajęczynówkowej, nacieki i uciski rdzenia. Badanie MR pozwala potwierdzić lub wykluczyć, towarzyszące przerzutom do opon, przerzuty do mózgu i okolicy nadtwardówkowej. Badanie MR jest na tyle miarodajne, że stwierdzenie powyższych zmian u chorych z potwierdzonym rakiem piersi oraz zmianami biochemicznymi w płynie mózgowo-rdzeniowym, bez wykazania obecności komórek nowotworowych w płynie, pozwala na ustalenie rozpoznania przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych i upoważnia do rozpoczęcia leczenia [5].

Badanie tomograficzne komputerowe (CT) nie jest tak dobrą metodą diagnostyczną, jak MR. Najczęściej w CT stwierdza się wodogłowie oraz wzmocnienie kontrastu w okolicach bruzd i komórki. Badanie to nie ujawnia rozlanych nacieków wzdłuż opon mózgowych. U około 1/5 chorych w CT nie stwierdza się żadnych zmian [1].

Leczenie

Obecnie nie istnieje skuteczny sposób leczenia nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a dotychczasowe wyniki leczenia nie są zachęcające. Wynika to z braku skutecznego leku, trudności z dystrybucją leku w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz neurotoksycznością stosowanego leczenia [3].

Celem obecnie dostępnych metod leczenia jest uzyskanie efektu paliatywnego w postaci zmniejszenia objawów neurologicznych i ustąpienia dolegliwości bólowych, a przez to poprawy jakości życia chorych [1-4].

Wśród metod leczenia wyróżnia się: 1) leczenie dokanałowe, 2) radioterapię oraz 3) leczenie chemiczne systemowe. Metody te są stosowane osobno lub w skojarzeniu. Część autorów uważa, że leczenie skojarzone jest bardziej skuteczne [1, 14, 20], inni są odmiennego zdania [25].

W 1998 roku National Comprehensive Cancer Network [5] zaproponował schemat postępowania terapeutycznego. Według autorów, najlepszymi kandydatami do leczenia nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są osoby z dobrymi czynnikami rokowniczymi: w dobrym stanie ogólnym, po długotrwałej remisji po pierwotnym leczeniu raka piersi, z jedną lokalizacją przerzutów ograniczonych do opon mózgowych, wykrytych w badaniu MR. U takich chorych należy przeprowadzić analizę przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, zastosować napromienianie nacieków nowotworowych zaburzających przepływ, a następnie włączyć leczenie dokanałowe lub systemowe [5]. Pacjenci ze złymi czynnikami prognostycznymi nie powinni być leczeni tak intensywnie. Zaleca się u nich radioterapię na okolice, z których występują objawy lub wyłącznie leczenie wspomagające [5]. U chorych z pośredniej grupy ryzyka należy zastosować napromienianie na obszary zajęte przez przerzuty oraz kilka dawek cytotatyków do kanału kręgowego [5].

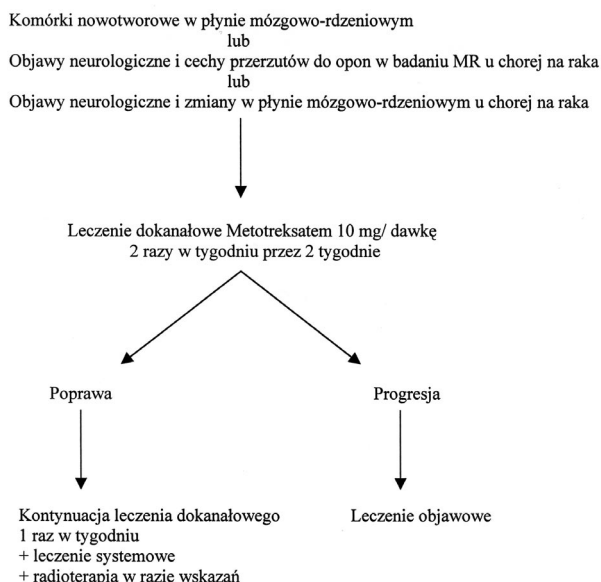
Leczenie dokanałowe

Obecnie znane są 3 leki do leczenia dokanałowego: metotreksat, thiotepa i arabinozyd cytozyny. Dawki cytotatyków podawanych do kanału kręgowego są stałe, gdyż objętość płynu mózgowo-rdzeniowego u osób dorosłych jest podobna, niezależnie od powierzchni ciała.

Metotreksat jest najczęściej stosowanym lekiem dokanałowym. Można go podawać drogą nakłucia lędźwiowego lub do komór bocznych mózgu przez implantowany podskórny zbiornik Ommaya [4]. Podanie dokomorowe jest lepiej tolerowane, ale naraża chorego na infekcję. Jakkolwiek wielu autorów rekomenduje leczenie dokomorowe [5], nie udowodniono, aby któraś z wyżej wymienionych dwóch dróg podania była lepsza [7]. Leczenie dokanałowe metotreksatem w skojarzeniu z napromienianiem mózgu wydłuża średnie przeżycie chorych z dwóch do 6 miesięcy [5, 25]. Metotreksat powoduje objawy uboczne, które mogą wystąpić w trakcie leczenia oraz jako powikłania późne. Do powikłań wczesnych, dotyczących kilkunastu procent pacjentów, zalicza się za-

palenie opony pajęczej, bóle głowy, wymioty i gorączkę [17]. U 10–25% chorych występuje leukoencefalopatia jako późne powikłanie [1, 14, 26]. Poza tym metotreksat powoduje zapalenie jamy ustnej i mielosupresję.

Drugim, stosowanym lekiem jest thiotepa [27]. W badaniu randomizowanym Grossmann nie wykazał znaczących różnic w skuteczności leczenia metotreksatem i thiotepą [15]. Całkowite przeżycie w obu grupach było porównywalne. Thiotepa powodowała mniejszą toksyczność neurologiczną ale większą mielosupresję. Ostatecznie autor zaleca metotreksat z kwasem foliowym.



Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych

Cytarabina jest trzecim lekiem podawanym dokanałowo, jednak jest stosowana wyłącznie w leczeniu chłoniaków i białaczek. Nie wykazuje działania przeciwnowotworowego w stosunku do nowotworów litych [5].

W licznych badaniach potwierdzono neurotoksyczność leczenia dokanałowego. Jednocześnie istnieją rozbieżne dane co do skuteczności tej metody leczenia. W badaniu Boogerda i wsp. chorzy leczeni dokanałowo i napromienianiem oraz pacjenci pozbawieni leczenia dokanałowego, tj. leczeni systemowo i napromieniani, mieli takie samo, 12-tygodniowe średnie przeżycie [14]. Podanie dokanałowe dwóch lub więcej cytotatyków nie jest zalecane z powodu porównywalnej skuteczności przy nasilonej neurotoksyczności [9, 17]. Neurotoksyczność metotreksatu i cytarabiny wynika z kumulowania się tych leków w istocie białej i substancji galaretowatej mózgu [28]. W badaniu Boogerda u większości pacjentów, którzy przeżyli ponad 4 miesiące po dawce metotreksatu 15-85 mg, stwierdzono objawy leukoencefalopatii w trakcie 8 miesięcy obserwacji [29]. Późna toksyczność po leczeniu wysokimi dawkami metotreksatu, podawanego dokanałowo, nasila się po jednoczasowej radioterapii na mózg [1, 30].

Radioterapia

Najczęściej napromienia się te okolice centralnego układu nerwowego, które:

- 1) dają objawy neurologiczne lub
- 2) w których stwierdza się w badaniu MR nacieki nowotworowe (*bulky disease*) [1-8, 10, 14, 15, 25].

W większości ośrodków radioterapia jest przeprowadzana łącznie z leczeniem dokanałowym [1]. Zwykle napromienia się cały mózg z powodu objawów mózgowych, objawów ze strony nerwów czaszkowych lub objawów utrudnienia przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego [5]. Dawka całkowita wynosi 30 Gy, we frakcjonowaniu po 3 Gy. Badania wskazują, że u 30-70% chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stwierdza się utrudnienie przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, na poziomie komór, w kanale kręgowym oraz nieprawidłowy obieg płynu [1, 4, 5, 31-33]. Wpływa to na dystrybucję leków podawanych dokanałowo, a w konsekwencji na ich skuteczność i toksyczność, gdyż nierównomierne gromadzenie się metotreksatu w poszczególnych przedziałach może być odpowiedzialne za zwiększoną neurotoksyczność w poszczególnych odcinkach układu nerwowego, w których lek zalega zbyt długo oraz za nieskuteczność leczenia, gdyż lek nie dociera do innych partii mózgu czy rdzenia. W takich przypadkach poprawę może przynieść napromienianie wybranych obszarów, dotkniętych przerzutem. Metodą oceny zaburzeń przepływu jest badanie czynnościowe z DTPA znakowanym indym (111 In), podawanym dożylnie [31-33]. Grossman [5] rekomenduje wykonywanie badań przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego u każdej chorej, u której planuje się leczenie dokanałowe.

W jednym z nielicznych badań randomizowanych wykazano korzyść ze skojarzenia radioterapii z leczeniem do kanału kręgowego, w porównaniu z leczeniem dokanałowym. Odpowiedź po leczeniu skojarzonym wynosiła 73%, podczas gdy samodzielne podanie leków dokanałowych spowodowało poprawę u 35% chorych [17].

Obecnie nie rekomenduje się napromieniania na całą oś z uwagi na znaczną toksyczność [2, 4].

Leczenie systemowe

Fakt, że tylko kilka procent leku podanego dożylnie dociera do płynu mózgowo-rdzeniowego skłania do prób leczenia cytotatykami w wysokich dawkach.

Dotychczas przeprowadzano próby z wysokimi dawkami metotreksatu, podawanego dożylnie łącznie z leukoworinem w białaczkach, ale dotychczas nie jest znana wartość tego postępowania w przerzutach do opon mózgowych w przebiegu guzów litych, zwłaszcza raka piersi [1, 7, 27, 34].

Cytarabina jest farmakokinetycznie lepszym lekiem w aspekcie leczenia wysokimi dawkami dożylnie, ale jej znaczna toksyczność hematologiczna i brak skuteczności w leczeniu guzów litych wyklucza możliwość jej stosowania [35].

Przeprowadzono również badania z wysokimi dawkami etopozydu u chorych z zajęciem nowotworowym opon

mózgowych w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca, ale tego typu terapia również nie znalazła powszechnej akceptacji [36].

Nowe leki

Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością cytarabiny w wysokich dawkach, mafosfamid i nitrozomocznika podawanych dokanałowo, oraz leków podawanych dożylnie, takich, jak etopozyd, 4-hydroperoksycyklofosfamid, antracykliny rozpuszczalne w lipidach, interleukina 2 czy przeciwciała monoklonalne [1, 4]. Największe nadzieje pokłada się w liposomalnej doksorubicynie, która ma zmienioną biodystrybucję w tkankach [37]. Nie jest znana dotychczas rola leków hormonalnych w leczeniu nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Toksyczność leczenia

Toksyczność leczenia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych stanowi duży problem kliniczny. Metotreksat podawany dokanałowo lub dokomorowo powoduje ostre aseptyczne zapalenie opony pajęczej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i mielosupresję [5]. Objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowych występują kilka godzin po wstrzyknięciu leku. Są to bóle głowy, gorączka, sztywność karku i zaburzenia świadomości [6]. Leczeniem z wyboru jest sterydoterapia. Radioterapia mózgu nakłada się na działanie uboczne metotreksatu dokanałowego w postaci nasilenia mielosupresji.

Najpoważniejszym powikłaniem późnym długotrwałego leczenia dokanałowego jest leukoencefalopatia [2-6]. Klinicznie leukoencefalopatia objawia się postępującym zniechęceniem. Zmiany degeneracyjne w istocie białej mózgu są stwierdzane zarówno na początku choroby, przed rozpoczęciem leczenia, mogą wystąpić w trakcie, jak i stanowić powikłanie po przebytej terapii. Opisano leukoencefalopatię, prowadzącą do śmierci wskutek rozległej demielinizacji po podaniu 1 dawki leku dokanałowego [1]. Obecnie wysuwa się 4 hipotezy dotyczące patomechanizmu leukoencefalopatii: uszkodzenie naczyń krwionośnych, uszkodzenie oligodendrocytów produkujących osłonki mielinowe, uwalnianie antygenów pod wpływem radioterapii i cytotatyków, uszkadzających naczynia i osłonki mielinowe oraz aksonopatię pod wpływem metotreksatu, prowadzącą do rozlanej demielinizacji [26].

Rokowanie

Spośród wszystkich guzów litych, najdłuższe przeżycia stwierdzono w raku piersi. Chore z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych przeżywają bez leczenia 4-6 tygodni [6]. Według Wasserstorma [6], spośród 46 chorych z rakiem piersi na leczenie dokanałowe z napromienianiem odpowiedziało 61%, na czas 2-20 miesięcy. Średnie przeżycie wynosiło 7,2 miesięcy, a 15% spośród nich przeżyło 1 rok lub więcej. Niestety, wśród 7

chorych, które przeżyły ponad 1 rok, u 3 stwierdzono cechy leukoencefalopatii.

Wnioski

1. Rozległość zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych w chwili rozpoznania, mierzona stanem ogólnym i neurologicznym, stanowi kryterium przeżycia. Wczesna diagnostyka zmian może znacznie poprawić rokowanie.
2. Dotychczas brak skutecznej metody leczenia nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Nie jest znany optymalny czas leczenia ani dawki dostępnych leków.
3. Mała skuteczność i wysoka toksyczność dotychczasowego leczenia stwarza potrzebę poszukiwania nowej metody terapeutycznej.

Dr n. med. Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W. K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Jayson GC, Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Annals of Oncology* 1996; 7: 773-86.
2. Steinfeld AD. Radiation therapy. In: Roses DF. *Breast Cancer*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999, 570-2.
3. Johnson KA, Kramer BS, Crane JM. Management of central nervous system metastases in breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. *The breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases*. Second edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998, 1389-1402.
4. De Angelis LM, Rogers LR, Foley KM. Leptomeningeal metastasis. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, 867-74.
5. Grossman SA. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of neoplastic meningitis. In: *Proceedings of the 37-th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*. San Francisco, California; 2001, 598-604.
6. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759-72.
7. Jayson GC, Howell A, Harris M i wsp. Carcinomatous meningitis in breast cancer: An aggressive disease variant. *Cancer* 1994; 74: 3135-41.
8. Fisazi K, Asselain B, Vincent-Salomon A et al. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1315-23.
9. Giannone L, Greco FA, Hainsworth JD. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J Clin Oncol* 1986; 4: 68-73.
10. Yap H, Yap B, Rasmussen S i wsp. Treatment for meningeal carcinomatosis on breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 219-22.
11. Grossman SA, Moynihan TJ. Neurologic complication of systemic cancer: Neoplastic meningitis. *Neurol Clin* 1991; 9: 843-56.
12. Gonzalez-Vitale Jc, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976; 37: 2906-11.
13. Klein P, Haley C, Wooten F i wsp. Focal cerebral infarctions associated with perivascular tumour infiltrates in carcinomatous leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1989; 46: 1149-52.
14. Boogerd W, Hart AAM, van der Sande JJ i wsp. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991; 76: 1685-95.
15. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel DL i wsp. Randomised prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 1993; 11: 561-9.
16. Clamon G, Doebbeling B. Meningeal carcinomatosis from breast cancer: Spinal cord vs. brain involvement. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9: 213-17.
17. Hitchins RN, Bell DR, Woods RL i wsp. A prospective randomized trial of single agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1655-62.
18. Harris M, Howell A, Chrissohou M. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984; 50: 23-30.
19. Smith DB, Howell A, Harris M i wsp. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11: 33.
20. Theodore WH, Gendelman S. Meningeal carcinomatosis. *Arch Neurol* 1981; 38: 696-9.
21. Twijnstra A, Ongerboer de Vissar BW, van Zanten AP i wsp. Serial lumbar and ventricular cerebrospinal fluid biochemical marker measurements in patients with leptomeningeal metastases from solid and haematological tumours. *J Neurooncol* 1989; 7: 57-63.
22. Chamberlain M. Cytologically negative carcinomatous meningitis: Usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998; 50: 1173-5.
23. Rogers LR, Duchesneau PM, Nunez C i wsp. Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis. *Neurology* 1992; 42: 1239-41.
24. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995; 38: 51-7.
25. Ongerboer de Visser BW, Somers R, Nooyen WH i wsp. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast cancer. *Neurology* 1983; 33: 1565-72.
26. Gilbert MR, Harding BL, Grossman SA. Methotrexate neurotoxicity: *in vitro* studies using cerebellar explants from rats. *Cancer Res* 1989; 49: 2502-5.
27. Blaney SM, Balis FM, Poplack DG. Pharmacologic approaches to the treatment of meningeal malignancy. *Oncology* 1991; 5: 107-116.
28. Burch PA, Grossman SA, Reinhard CS. Spinal cord penetration of intrathecally administered cytarabine and methotrexate: A quantitative autoradiographic study. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1211-6.
29. Boogerd, van der Sande JJ, Moffie D. Acute fever and delayed leucoencephalopathy following low dose intraventricular methotrexate. *J Neuro Neurosurg Psych* 1988; 51: 1277-83.
30. Mena H, Garcia JH, Velandia F. Central and peripheral myelopathy associated with systemic neoplastic disease and chemotherapy. *Cancer* 1981; 48: 1724-37.
31. Chamberlain MC, Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111 Indium-DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991; 41: 1765-9.
32. Grossman SA, Trump DL, Chen DCP i wsp. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis: An evaluation using 111-indium-DTPA ventriculography. *Am J Med* 73: 641-647, 1982.
33. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF i wsp. Diagnosis, management of and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995; 75: 2919-31.
34. Glantz MJ, Cole BF, Recht L i wsp. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998; 16: 1561-7.
35. Slevin ML, Pfall EM, Aherne GW i wsp. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside on plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Oncol* 1983; 9: 546-51.
36. Postbus PE, Haaxma-Reiche H, Berendsen HH i wsp. High dose etoposide for meningeal carcinomatosis in patients with small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 377-8.
37. Ranson M, O'Byrne K, Carmichael J i wsp. Phase II dose-finding trial of Dox-SL (Stealth liposomal doxorubicin HCL) in the treatment of advanced breast cancer. *Proc Am Sci Clin Oncol* 1996; Abstr.161.

Otrzymano: 30 kwietnia 2002 r.

Przyjęto do druku: 6 czerwca 2002 r.