

Piotr Plecka

Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne we Włocławku — Filia Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Nowoczesna diagnostyka i leczenie dokanałowe nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w guzach litych u dorosłych

The modern diagnosis and intrathecal therapy of the neoplastic meningitis in adults solid neoplasms

Adres do korespondencji:

Lek. Piotr Plecka
 Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne
 we Włocławku — Filia Centrum Onkologii
 w Bydgoszczy
 ul. I. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
 Tel.: +48 695 673 436
 Faks: (+48 54) 230 13 33
 e-mail: pplecka@wp.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzanie do codziennej praktyki klinicznej coraz bardziej doskonałych metod diagnostycznych powoduje częstsze rozpoznawanie wcześniej rzadko stwierdzanych zmian w przebiegu nowotworów. Należy do nich nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Ten fakt z kolei wpływa mobilizująco na rozwój bardziej skutecznych form terapii zmian nowotworowych. Do istniejących już wcześniej testów diagnostycznych, takich jak: tomografia komputerowa, mielo-KT, rezonans magnetyczny, punkcja lędźwiowa z badaniem ogólnym i cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego czy scyntygrafia przepływowa płynu, dołączyły nowe metody, takie jak: pozytonowa tomografia emisyjna (PET) oraz oznaczenia specyficznych substancji chemicznych w płynie związanych z obecnością danego typu nowotworu.

Następstwem udoskonalenia diagnostyki ośrodkowego układu nerwowego jest zwiększenie liczby rozpoznawanych w tych okolicach zmian i w konsekwencji konieczność wprowadzenia nowych form leczenia. W zakresie terapii dokanałowej doprowadziło to do rozwoju liposomalnych form wcześniej stosowanych cytostatyków (metotreksat, arabinozyd cytozyny), dzięki którym leki łatwiej penetrują do ośrodkowego układu nerwowego, ich okres półtrwania ulega wydłużeniu, co umożliwiła ich rzadsze podawanie. Również znamieny jest postęp w zakresie zastosowania leków celowanych (trastuzumab, rituksymab, interferon), które mają umożliwić wybiórcze niszczenie nowotworu.

Większa dostępność tych bardziej czułych procedur diagnostycznych oraz upowszechnianie się chemioterapeutyków liposomalnych i leków biologicznych w sposób bezpośredni już spowodowało znaczące wydłużenie czasu życia chorych oraz zdecydowanie poprawiło jakość życia pacjentów z nowotworowym zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu guzów litych. Jednak stale pogłębianie wiedzy dotyczącej tego zagadnienia jest niezbędne w celu doskonalenia opisanych w tym artykule metod diagnostycznych i terapeutycznych.

Słowa kluczowe: leczenie dokanałowe, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, PET

ABSTRACT

Nowadays there are more recognized rare oncologic cases because of introducing sophisticated diagnostic methods to everyday clinical practice. The example of this is the neoplastic meningitis. This in turn augments the development of better therapeutic procedures. In the diagnostic sector, to well-known tools such as myelo-KT, nuclear magnetic resonance (NMR), lumbar puncture with cytologic and biochemical examination of the fluid or flow scintigraphy of the cerebrospinal fluid, came to existence new devices like positron emission tomography (PET) and specific chemical substances tests in the fluid, connected with the presence of the exact oncologic entity (Ca 15.3, LDH, angiogenesis markers, interleukins).

The new therapeutic options are directly connected with improved diagnostic methods of the central nervous system. The liposomal formulations of the previously used cytotoxic drugs for intrathecal therapy emerged (methotrexat, cytarabine), which have improved central nervous system penetration ability and their longer life half-time prolongs the time to the next lumbar puncture. There are introduced completely new substances so called immunomodulators (trastuzumab, rituximab, interferons), which aim selectively for neoplastic cells.

Those aforementioned improvements prolonged the life time of the neoplastic meningitis patients and increased its quality. But there is a constant demand for improving current methods and exploring new approaches.

Key words: intrathecal therapy, neoplastic meningitis, PET

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 3: 97–103

Wstęp

Pojawienie się przerzutów guzów litych do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zdecydowanie pogarsza rokowanie wyleczenia pacjenta. Chorzy nieleczeni żyją średnio 4–6 tygodni, a poddawani leczeniu wyłącznie objawowemu 8–12 tygodni. U chorych, których stan ogólny pozwala na wdrożenie leczenia onkologicznego, czas przeżycia może wynosić 3–6 miesięcy, a w niektórych przypadkach może być on nawet dłuższy. W tej sytuacji ważne jest wczesne rozpoznanie choroby oraz dysponowanie skutecznymi metodami terapeutycznymi.

Częstotliwość zmian przerzutowych do OUN wynosi 5–48% (odpowiednio: rak jelita grubego, nerki, żołądka, piersi, płuca), natomiast występowanie zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych jest zdecydowanie mniej częste. W zależności od typu histologicznego ogniska pierwotnego odsetek przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych wynosi 0,015–6%. Najczęściej występują one w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca — 6%, w następnej kolejności raka piersi — 3%, nieznanego ogniska — 3%, czerniaka złośliwego — 1,5%, a w nowotworach przewodu pokarmowego — poniżej 0,25%. Co 10. guz pierwotny OUN jest powodem powstania zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych [1–9].

W leczeniu onkologicznym stosuje się metody miejscowe (chirurgia, radioterapia, leczenie dokanałowe) oraz systemowe (chemioterapia, immunoterapia) [10].

Leczenie dokanałowe nie cieszy się zbyt dużą popularnością. Podawanie leków do płynu mózgowo-rdzeniowego wiąże się bowiem z licznymi trudnościami technicznymi: procedura nakłucia lędźwiowego jest pracochłonna, niewielu onkologów potrafi ją wykonać samodzielnie. Ponadto metoda ta stwarza potencjalne zagrożenie wystąpienia powikłań. Również skuteczności stosowanych leków nie uznaje się za zbyt dużą. Nie bez znaczenia są także trudności diagnostyczne występujące w trakcie prób potwierdzenia zajęcia OUN przez proces nowotworowy.

Diagnostyka

Ponieważ opony mózgowo-rdzeniowe pokrywają prawie cały OUN, objawy chorobowe mogą pochodzić z różnych części układu nerwowego i u ponad połowy pacjentów występują wieloogniskowo [11–16].

Podstawowe znaczenie w ustaleniu rozpoznania nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mają dolegliwości zgłaszane przez pacjenta. W drugiej kolejności wykonuje się badania dodatkowe: rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, badanie radioizotopowe, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, biopsja chirurgiczna opon mózgowo-rdzeniowych.

Zajęcie mózgowia może manifestować się: bólem głowy, nudnościami i wymiotami, zaburzeniami równowagi, upośledzeniem stanu świadomości, zaburzeniami funkcji poznawczych. Mogą pojawić się napady padaczkowe, niedowłady kończyn, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Natomiast do objawów nacieku nerwów czaszkowych zalicza się: pogorszenie wzroku, słuchu, podwójne widzenie, oczopląs, zaburzenia równowagi, drętwienie twarzy, trudności w połykaniu. W przypadku objęcia procesem nowotworowym rdzenia kręgowego mogą pojawić się: parestezje, zaburzenia czucia, ból o charakterze korzonkowym, ból pleców, ogniskowe niedowłady lub porażenia mięśni szkieletowych, asymetria odruchów ścięgniastych, zaburzenia mikcji i defekacji. W zaawansowanych przypadkach może wystąpić typowa sztywność karku [11, 14].

W celu potwierdzenia obecności zmian chorobowych wykonuje się dodatkowe badania. Podstawowe znaczenie w diagnostyce obrazowej zmian w OUN ma rezonans magnetyczny, który w tej lokalizacji ma przewagę nad tomografią komputerową [17–19]. Zaleca się, aby rezonans objął całą oś mózgowo-rdzeniową. Dzięki temu istnieje możliwość wykrycia zmian, które jeszcze nie powodują dolegliwości. W celu wykluczenia aktywnego wodogłowia badanie powinno być wykonane przed nakłuciem lędźwiowym (obniża się wówczas ryzyko spowodowania zaklinowania migdałków mózdzku

podczas nakłucia). Typową cechą radiologiczną zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych jest linijne lub guzkowe wzmocnienie kontrastowe w miejscu ich występowania [20, 21]. W zależności od rozległości procesu nowotworowego może ono być ogniskowe, ledwie widoczne lub rozległe, zajmujące więcej niż jeden obszar układu nerwowego. Zmiany guzkowe najczęściej widoczne są w dolnej części kręgosłupa, zwłaszcza w ogonie końskim. Objęcie naciekiem nerwów czaszkowych czy rdzeniowych może być widoczne w postaci ich pogrubienia i/lub ich wzmocnienia kontrastowego. O masywnym zajęciu OUN może świadczyć obecność patologicznej masy lub wodogłowie, które stwierdza się w 6–10% przypadków zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych.

Należy jednak podkreślić, że sama obecność radiologicznych objawów zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych nie może być wyłączną podstawą rozpoznania. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne jednostki chorobowe, którym mogą towarzyszyć nawet podobne objawy kliniczne: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych na tle infekcyjnym czy krwawienie podpajęczynówkowe. W tym kontekście należy wspomnieć o przypadkach tak zwanych niemych klinicznie, kiedy wykonuje się na przykład rutynową ocenę stopnia zaawansowania lub doszło do progresji w innych narządach.

Tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) ma zastosowanie głównie w ośrodkach niedysponujących rezonansem magnetycznym lub gdy istnieją przeciwwskazania do wykonania badania CT. Warto wspomnieć o możliwości łączenia CT z podaniem środka kontrastowego do kanału kręgowego, dzięki czemu łatwo wykryć przeszkodę w drodze odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego. Stosując podobną technikę, aby uzyskać ten sam cel, można podać dokanałowo lub dokomorowo kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA, *diethylenetriaminepentaacetic acid*) znakowany Indem-111 lub Technetem-99. Jednak ze względu na stosunkowo małą dostępność pracowni radioizotopowych, metody tej nie stosuje się powszechnie.

Najnowszą metodą diagnostyczną jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*), w której wykorzystuje się zjawisko zwiększonego metabolizmu w tkance nowotworowej. Podając znakowane substraty, na przykład 18-fluorodeoksyglukozę, uzyskuje się bardzo dokładny obraz lokalizacji i wielkości zmian. Dodatkowo, poprzez analizę intensywności wychwytu znacznika (SUV, *standardized uptake values*), zmiany jego wartości przed leczeniem systemowym, w trakcie i po jego zakończeniu, można uzyskać istotne informacje o charakterze predykcyjnym [22].

Opublikowane dotychczas rezultaty badań dotyczące wykorzystania PET-CT do diagnostyki zajęcia nowotworowego opon mózgowo-rdzeniowych opierają się na obserwacjach bardzo małych i niehomogennych grup pa-

cjentów, z których wynika, że pomimo mniejszej czułości niż w innych lokalizacjach możliwe jest rozpoznanie tej jednostki chorobowej przy użyciu PET [23–25]. Obecnie trwają prace wykorzystujące inne znaczniki, na przykład 11C-methioninę, która teoretycznie powinna łatwiej przenikać przez barierę krew–mózg, przez co metoda ta mogłaby znaleźć szersze zastosowanie w diagnostyce zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych.

Najbardziej wiarygodnym sposobem potwierdzenia zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych jest znalezienie komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym [26]. Płyn do badania uzyskuje się z przestrzeni podpajęczynówkowej. W tym celu nakłuwana się komory mózgu lub kanał kręgowy. O ile pierwsza procedura jest typowo zabiegowa, wykonywana w warunkach sali operacyjnej, o tyle drugą można przeprowadzić w zwykłym gabinecie zabiegowym na każdym oddziale. Standardowym postępowaniem jest nakłucie kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, na wysokości L4/L5 lub L5/S1. Pozwala to uniknąć najgroźniejszego powikłania — uszkodzenia rdzenia kręgowego. Nakłucie powinno być poprzedzone sprawdzeniem parametrów krzepnięcia oraz wykonaniem rezonansu magnetycznego osi mózgowo-rdzeniowej. Wskazana kolejność przeprowadzania badań radiologicznych pozwoli z jednej strony na wykluczenie obrzęku mózgu (wówczas nie jest konieczne zbadanie dna oka), a z drugiej ułatwi interpretację obrazu radiologicznego niezmiennego przez możliwą obecność krwi w miejscu nakłucia. W zależności od stanu pacjenta i preferencji ośrodka prowadzącego diagnostykę pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego odbywa się w pozycji siedzącej lub leżącej pacjenta. Wystarczające jest pobranie 5–10 ml płynu. Już podczas pobierania zwraca się uwagę na prędkość jego wypływu i barwę. Wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego może być spowodowany przeszkodą w drodze odpływu lub zaburzeniem jego wchłaniania. Jeżeli przeszkoda jest niewidoczna w rezonansie magnetycznym, powinno się przeprowadzić badanie mielo-KT. Kolor płynu mózgowo-rdzeniowego ma znaczenie głównie w diagnostyce różnicowej. Dotychczas nie zauważono żadnych cech charakterystycznych dla nowotworowego zapalenia opon, które można by stwierdzić wzrokowo.

Następnym krokiem jest ocena biochemiczna i cyto logiczna płynu. Ze względu na szybko występującą lizę komórek płynu po pobraniu powinien on być jak najszybciej dostarczony do badania cytologicznego — możliwie do godziny od pobrania. Skuteczność wykrywania komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym waha się w szerokich granicach — od około 50% do 89% [27–29]. Ponowne pobieranie płynu i jego ocena może zwiększyć szansę na znalezienie patologicznych komórek nawet o 25% [20]. Poza poszukiwaniem nieprawidłowych komórek ważna jest też liczba prawidłowych elementów komórkowych płynu. Wzrost ich liczby ponad normę (do

5/ml) może świadczyć o zajęciu nowotworowym opon mózgowo-rdzeniowych.

Cennymi parametrami mającymi znaczenie w diagnostyce różnicowej zmian w OUN są wartości glukozy i białka. Referencyjne stężenie białka to 0,15–0,45 gm/l, a glukozy — 2,8–4,2 mmol/l. Wzrost stężenia białka ponad normę i zmniejszenie stężenia glukozy są charakterystyczne dla zajęcia OUN przez nowotwór. Podejmuje się próby oznaczania specyficznych dla danego typu nowotworu markerów, takich jak antygen karcinoembrionalny (CEA, *carcinoembryonic antigen*), Ca 15.3, Ca125, dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*) alfa-fetoproteina (AFP, *alpha-fetoprotein*), gonadotropina kosmówkowa, (β -HCG, *human chorionic gonadotropin beta*), ale ich mała czułość powoduje, że nie można opierać się na osiągniętych wynikach przy rozpoznaniu obecności nowotworu [29]. W ostatnich latach oznacza się również markery angiogenezy, inwazji naczyń, stężenie interleukin czy czynników wzrostu; jednak i w tych przypadkach ich zastosowanie ogranicza się do badań klinicznych [30–34].

Ostatnią możliwością uzyskania potwierdzenia zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór jest biopsja chirurgiczna. Wykonywanie jej jednak w celach wyłącznie diagnostycznych z oczywistych względów (leczenie o charakterze paliatywnym, zły stan ogólny chorego) nie jest częste [31, 44]. W sytuacji jednak, kiedy rozpoznanie zajęcia opon jest niepewne, a istnieją dodatkowe wskazania do zabiegu, na przykład odbarczenie kanału kręgowego, jej wykonanie powinno być brane pod uwagę.

Analizując powyższe dane, należy stwierdzić, że najbardziej pewnymi wykładnikami nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są:

- szybko narastające patologiczne objawy neurologiczne;
- linijne wzmocnienia kontrastowe w rezonansie magnetycznym;
- obecność komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- jednoczesne zmniejszenie stężenia glukozy i zwiększenia stężenia białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Leczenie

Już od końca lat 60. XX wieku próbowano podawać różne cytostatyki dokanałowo. Zasadniczo testowano działanie leków, o których wiadomo było, że były skuteczne w leczeniu systemowym danego typu nowotworu. Dane te przedstawiono w tabeli 1.

Obecnie najczęściej stosowanymi lekami cytostaticznymi w praktyce klinicznej są: metotreksat, cytarabina i cytarabina liposomalna. Metotreksat,

Tabela 1. Wykaz cytostatyków podawanych dokanałowo i ich podstawowe zastosowanie

Table 1. Cytostatic for intrathecal therapy and their main use

Cytostatyk	Zastosowanie
Busulfan	Nowotwory wieku dziecięcego
Cytarabina	Chłoniaki, białaczki, rak piersi
Cytarabina liposomalna	Chłoniaki, białaczki, rak piersi, płuca
Diaziquone	<i>Retinoblastoma</i> , białaczka limfatyczna
Etopozyd	Rak płuca, jajnika
5-Fluoro-2'-deoxyuridine	Rak płuca, piersi, jelita grubego
Interferon α	Rak nerki, czerniak złośliwy
Mafosfamid	Pierwotne nowotwory mózgu
Melfalan	Szpiczak, <i>retinoblastoma</i>
Metotreksat	Chłoniaki, białaczki, rak piersi
Nimustyna	Pierwotne nowotwory mózgu
Rituksymab	Chłoniaki
Tiotepa	Nowotwory wieku dziecięcego
Topotekan	Rak piersi, płuca, pierwotne nowotwory mózgu
Trastuzumab	Rak piersi

inhibitor reduktazy dihydrofolianowej, jest najdłużej stosowanym dokanałowo cytostatykiem. Stosunkowo słabo penetruje do płynu mózgowo-rdzeniowego po podaniu dożylnym, osiągając stężenia około 30-krotnie mniejsze niż we krwi. Jednak stosując go w dużych dawkach (nowotwory hematologiczne), można uzyskać odpowiednie stężenie terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jego okres półtrwania w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 12 godzin i może ulec wydłużeniu w przypadku zajęcia opon przez proces nowotworowy. Krótki okres półtrwania powoduje, że lek musi być podawany co 2–3 dni, aby utrzymać jego stężenie terapeutyczne. Obecnie rekomenduje się dawkę 12 mg dokanałowo niezależnie od powierzchni u osób dorosłych i dzieci powyżej 3. rż. (od tego wieku objętość płynu mózgowo-rdzeniowego jest stała, niezależna od masy i powierzchni ciała). Początkowo metotreksat podawano w leczeniu i profilaktyce nowotworów hematologicznych. Obecnie stosuje się go również w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, w przebiegu raka piersi i płuca.

Główne działania niepożądane tego cytostatyku to mielosupresja i neurotoksyczność. Do zahamowania czynności szpiku dochodzi najczęściej w przypadku masywnego zajęcia opon, gdy znaczne jego ilości

są szybciej absorbowane do krążenia systemowego. W celu zmniejszenia natężenia tego powikłania można podawać leukoworynę doustnie. Działania niepożądane ze strony układu nerwowego występują jednak częściej. Dotychczas nie poznano mechanizmu tego działania, chociaż przypuszcza się, że przyczyną większej częstości występowania tego zjawiska w skojarzeniu z radioterapią jest rozszczelnienie bariery krew–mózg przez jej napromieniowanie. Może wystąpić kilka zespołów objawów. Ostry, najczęściej spotykany, to ostre chemiczne zapalenie opony pajęczycy, występujące zazwyczaj krótko po podaniu leku, manifestujące się: bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką i sztywnością karku. Należy wówczas zmniejszyć dawkę leku lub zamienić go na inny cytostatyk oraz włączyć leczenie objawowe.

Druga grupa objawów występuje w sposób podostry, po dłuższym okresie stosowania metotreksatu. Charakteryzuje się niedowładami ruchowymi, porażeniami nerwów czaszkowych, drgawkami, a czasem nawet śpiączką. W tym wypadku konieczne jest zaprzestanie podawania metotreksatu dokanałowo. Ostatnim zespołem jest przewlekła encefalopatia demielinizacyjna objawiająca się demencją, wzmożonym napięciem mięśni kończyn i śpiączką, które mogą pojawić się nawet po latach od zakończeniu terapii. Występuje częściej po radioterapii, a najbardziej podatne na jej rozwinięcie są dzieci poddane leczeniu skojarzonemu. Jedyną metodą uniknięcia tego powikłania jest podawanie cytostatyku w sposób ciągły, a nie pulsacyjny, przy użyciu cewnika do przestrzeni podpajęczynówkowej. Niewątpliwymi zaletami tego leku są: niska cena, łatwa dostępność i dość dobra skuteczność [35–37].

Cytarabina, która jest analogiem purynowym, znajduje zastosowanie przede wszystkim w szybko proliferujących nowotworach hematologicznych, ale także w wolniej rosnących guzach litych. Podaje się ją w szerokim zakresie dawek — od 25 do 100 mg. Podobnie jak metotreksat wymaga podawania 2–3 razy tygodniowo (jej okres półtrwania wynosi 3–4 godziny). Cytarabina — w przeciwieństwie do metotreksatu — nie jest jednak tak toksyczna dla szpiku i układu nerwowego. Głównymi działaniami niepożądanymi występującymi zazwyczaj do 24 godzin od jej podania są: gorączka, drgawki i zmiana stanu świadomości. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których podobne objawy wystąpiły po leczeniu metotreksatem [38].

Coraz większe nadzieje wiąże się z badaniami nad zastosowaniem leków celowanych w terapii nowotworowego zapalenia opon. Najbardziej zaawansowane są prace nad wprowadzeniem trastuzumabu do leczenia rozlanego do opon mózgowo-rdzeniowych raka piersi [39, 40]. Warunkiem koniecznym do jego podawania jest, analogicznie do leczenia systemowego, obecność

receptorów HER2 w komórkach nowotworowych. Dotychczas jednoznacznie nie określono, czy receptory te muszą się znajdować w komórkach z płynu mózgowo-rdzeniowego czy tylko w guzie pierwotnym. Ponieważ stężenie trastuzumabu w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dokanałowym jest znacznie większe niż po podaniu dożylnym, jednorazowe dawki leku zasadniczo nie przekraczają 20 mg.

Badaniom klinicznym poddaje się również interferon α i interleukinę 2 (rak nerki, czerniak). Jednak konieczność częstego przyjmowania leku (3 razy w tygodniu) oraz duża częstotliwość występowania zapalenia pajęczynówki stawiają pod znakiem zapytania możliwość ich szerszego zastosowania [41].

Pojawienie się postaci liposomalnych leków stanowi istotny postęp w leczeniu nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [42, 43]. Wykorzystanie liposomów pozwala na równomierne i stałe uwalnianie substancji aktywnej, przez co wielokrotnie wydłuża się okres półtrwania leku w płynie mózgowo-rdzeniowym, ułatwia im penetrację w tkankach oraz zwiększa stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym znajdującym się w komórkach mózgu. Dzięki temu możliwe jest podawanie tych cytostatyków raz na 2 tygodnie, co w sposób znaczący ułatwia pacjentom poddanie się całej kuracji. Obecnie dopuszczona do stosowania w Polsce jest liposomalna postać arabinozydu cytarabiny. Jej okres półtrwania wynosi około 140 godzin. Standardowa dawka to 50 mg podawane jednorazowo, w powtarzalnym cyklu co 2 tygodnie 4-krotnie, po czym zaleca się jeszcze 2-krotne podanie w odstępie 4 tygodni. Wadą tego cytostatyku jest stosunkowo wysoka cena.

Dyskusja

Diagnostyka i leczenie nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie są łatwe i tanie. Obecnie ogólnie przyjęte standardy postępowania onkologicznego wymagają, aby zgłaszane dolegliwości i stwierdzone objawy zweryfikowano za pomocą badań obrazowych, biochemicznych lub innych adekwatnych do sytuacji klinicznej. Niestety w przypadku tej jednostki chorobowej nie zawsze jest to możliwe. Czułość rezonansu magnetycznego w wykrywaniu zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych ocenia się na 59–100%. Oznacza to, że duża liczba przypadków może być nierozpoznana radiologicznie pomimo istnienia zmian w OUN.

Podobnie, a może nawet mniej korzystnie przedstawia się sytuacja z badaniem cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego. Mimo że pobiera się go prawidłowo, dostarcza do pracowni szybko i często jest on oceniany zarówno przez patologa, jak i analityka medycznego, wynik ujemny stwierdza się bardzo często. Pojawia-

jące się w piśmiennictwie poziomy czułości sięgające 90% wydają się zbyt wysokie, nawet jeśli dany ośrodek dysponuje wybitnie doświadczonymi specjalistami pobierającymi i oceniającymi płyn mózgowo-rdzeniowy. Wydaje się, że jest to jednak możliwe w przypadkach bardzo zaawansowanych, u pacjentów z dużą masą nowotworową w OUN. Podobnie przedstawiają się wyniki rezonansu magnetycznego. Pojawia się zatem pytanie, co należy zrobić w sytuacji, gdy poza patologicznymi objawami klinicznymi nie udaje się dostępnymi metodami diagnostycznymi potwierdzić obecności procesu nowotworowego w oponach mózgowo-rdzeniowych. Możliwości są dwie: po wykluczeniu nienowotworowych przyczyn objawów neurologicznych rozpocząć leczenie lub przeprowadzić ponowną diagnostykę w krótkim odstępie czasu.

Jednocześnie należy pamiętać o pacjentach bezobjawowych, u których przeprowadzono diagnostykę OUN z innych powodów, na przykład długotrwałego leczenia trastuzumabem czy w związku z rutynową oceną zaawansowania z powodu progresji w innych narządach. W takich przypadkach stwierdzenie typowych zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych wobec narażenia chorego na potencjalne powikłania leczenia dokanałowego i wysokie koszty terapii zmuszają onkologa klinicznego do podjęcia trudnej decyzji. Brak badań prospektywnych odnoszących się do tego problemu powoduje, że każda decyzja podejmowana jest indywidualnie. Wydaje się, że stwierdzenie zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych lub mózgowiu mimo braku objawów ze strony układu nerwowego powinno spowodować włączenie jednej z form terapii miejscowej i ewentualnie modyfikację leczenia systemowego na takie, które chociaż hipotetycznie powinno mieć potencjał przenikania przez barierę krew-mózg.

Podsumowanie

Coraz większa skuteczność leczenia systemowego guzów litych w stadium rozsiewu prowadzi z jednej strony do przedłużenia życia chorym, jednak z drugiej jest przyczyną niezamierzonej selekcji klonów nowotworowych opornych na to leczenie, zwłaszcza w miejscach, do których przenikanie substancji aktywnych jest utrudnione. Takim miejscem jest OUN. Wprowadzanie nowych metod diagnostycznych, takich jak PET, udoskonalanie istniejących już testów oraz skuteczne poszukiwanie nowych cytostatyków lub innych substancji o działaniu przeciwnowotworowym daje lekarzom skuteczne narzędzie do walki z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, a chorym nadzieję, że to niekorzystne zdarzenie w przebiegu ich choroby nie wpłynie znacząco na czas i jakość ich życia.

Piśmiennictwo

- Booerd W., Hart A.A.M., van der Sandle J.J., Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1685–1695.
- Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Semin. Neurol.* 2004; 24: 363–373.
- Giglio P., Weinberg J.S., Forman A.D. i wsp. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2005; 103: 2355–2362.
- Hitchins R.N., Bell D.R., Woods R.L., Levi J.A. A prospective randomized trial of single agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1655–1662.
- Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS Metastases in Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3608–3617.
- Jayson G.C., Howell A., Harris M. i wsp. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 3135–3141.
- Wong E.T., Joseph J.T. Meningeal Carcinomatosis in Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2926–2927.
- Janne P.A., Janicek M.J., Brown F. Meningeal Carcinomatosis in Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2927–2929.
- Drappatz J., Batchelor T.T. Leptomeningeal metastasis. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 100–105.
- Rudnicka H., Niwińska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. *J. Neurooncol.* 2007; 84: 57–62.
- Balm M., Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis: presenting features and prognostic factors. *Arch. Neurol.* 1996; 53: 626–632.
- Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759–772.
- Olson M.E., Chernik N.L., Poster J.B. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch. Neurol.* 1974; 30: 122–137.
- Grisold W., Drlicek M., Setinek U. LC: clinical syndrome in different primaries. *J. Neurooncol.* 1998; 30: 103–110.
- Fizazi K., Asselain B., Vincent-Salomon A. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1315–1323.
- Altundag K., Bondy M.L., Mirza N.Q. i wsp. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 12: 2640–2647.
- Schumacher M., Orszagh M. Imaging technique in neoplastic meningitis. *J. Neurooncol.* 1998; 38: 111–120.
- Freilich R.J., Krol G., DeAngelis L.M. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann. Neurol.* 1995; 38: 51–57.
- Chamberlain M.C., Sandy A.D., Press G.A. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40: 435–438.
- Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 443–452.
- Gomori J.M., Heching N., Siegal T. Leptomeningeal metastases: evaluation by gadolinium enhanced spinal magnetic resonance imaging. *J. Neurooncol.* 1998; 36: 55–60.
- Scullier J.P. Prognostic factors and implications of positron emission tomography. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009; 469–472.
- Chawla M., Reddy R., Kumar R. PET-CT in detection of meningeal metastasis in neuroblastoma. *Pediatric. Surg. Int.* 2009; 25: 211–215.
- Komori T., Delbecke D. Leptomeningeal carcinomatosis and intra medullary spinal cord metastases from lung cancer: detection with FDG positron emission tomography. *Clin. Nucl. Med.* 2001; 26: 905–907.
- Shah S., Rangarian V., Purandare N. i wsp. 18-F-FDG uptakes in leptomeningeal metastases from carcinoma of the breast on a positron emission tomography/computerized tomography study. *Indian J. Cancer* 2007; 44: 115–118.
- DeAngelis L.M. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J. Neurooncol.* 1998; 38: 245–252.
- Twijnstra A., Ongerboer de Visser B.W., van Zanten A.P. i wsp. Serial lumbar and ventricular cerebrospinal fluid biochemical marker measurements in patients with leptomeningeal metastases from solid and hematological tumors. *J. Neurooncol.* 1989; 7: 57–63.
- Lossos I.S., Breuer R., Intrator O. i wsp. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzyme analysis for the diagnosis of central nervous system involvement in hematologic patients. *Cancer* 2000; 88: 1599–1604.

29. MacKenzie J.M. Malignant meningitis: a rational approach to cerebrospinal fluid cytology. *J. Clin. Pathol.* 49; 497–499.
30. Muller H.L., Oh Y., Gargosky S.E. i wsp. Concentration of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3), IGF, and IGFBP-3 protease activity in cerebrospinal fluid of children with leukemia, central nervous system tumors, or meningitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1113–1119.
31. Stockhammer G.F., Poewe W.F., Burgstaller S.F. i wsp. Vascular endothelial growth factor in CSF: a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000; 54: 1670–1676.
32. Reijneveld J.C., Brandsma D., Boogerd W. i wsp. CSF levels of angiogenesis-related proteins in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 2005; 65: 1120–1122.
33. Brandsma D., Taphoorn M.J., de Jager W. i wsp. Interleukin-8 CSF levels predict survival in patients with leptomeningeal metastases. *Neurology* 2006; 66: 243–246.
34. Friedberg M.H.F., Glanz M.J.F., Klempner M.S.F. i wsp. Specific matrix metalloproteinase profiles in the cerebrospinal fluid correlated with the presence of malignant astrocytomas, brain metastases, and carcinomatous meningitis. *Cancer* 1999; 82: 923–930.
35. Jolivet J., Cowan K.H., Curt G.A. i wsp. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1094–1104.
36. Ackland S.P., Schilsky R.L. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 2017–2031.
37. Grossman S.A., Finkelstein D.M., Ruckdeschel J.C. i wsp. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiopeta in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 561–569.
38. Fulton D.S., Levin V.A., Gutin P.H. i wsp. Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982; 8: 285–291.
39. Stemmler H.J., Schmitt M., Harbeck N. i wsp. Application of intrathecal trastuzumab (Herceptin®) for treatment of meningeal carcinomatosis in HER 2-overexpressing metastatic breast cancer. *Oncol. Rep.* 2006; 15: 1373–1377.
40. Laufman L.R., Forsthoefel K.F. Use of intrathecal trastuzumab in a patient with carcinomatous meningitis. *Clin. Breast Cancer* 2001; 2: 235.
41. Chamberlain M.C. A phase II trial of intra-cerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer* 2002; 94: 2675–2680.
42. Glanz M.J., Jaeckle K.A., Chamberlain M.C. i wsp. 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: 3394–3402.
43. Jaeckle K.A., Batchelor T., O'Day S.J. i wsp. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J. Neurooncol.* 2002; 57: 231–239.
44. Cheng T.M., O'Neill B.P., Scheithauer B.W. i wsp. Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994; 34: 590–596.