

## LEPTOMENINGEÁLNA INFILTRÁCIA AKO INICIÁLNY PREJAV KARCINÓMU PLŮC

## LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS AS THE PRESENTING MANIFESTATION OF LUNG CANCER.

MEGO M., PIEŠŤANSKÁ G., UHRÍN I., HLAVATÁ Z., OBERTOVÁ J., SYČOVÁ-MILÁ Z., MARDIAK J.

NÁRODNÝ ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, INTERNÁ KLINIKA, BRATISLAVA – SK

**Súhrn:** Leptomeningeálna karcinomatóza sa klinicky prejavuje približne u 8% pacientov s metastatickým nádorom. Ako iniciálna manifestácia karcinómu akéhokoľvek typu je extrémne zriedkavá. Najčastejšími tumormi spojenými s týmto stavom sú malobunkový karcinóm pľúc, karcinóm prsníka a malígný melanóm. V prezentovanej kazuistike referujeme 69 ročnú pacientku s leptomeningeálnou karcinomatózou, diagnostikovanou cytologickým vyšetrením cerebrospinálneho likvoru a potvrdenú MRI mozgu. Pacientka bola liečená radioterapiou avšak bez klinického efektu. Napriek extenzívnemu vyšetrovaniu sa intra vitam nepodarilo detekovať primárny tumor. Autopsiou bol odhalený adenokarcinóm pľúc s bronchioloalveolárnymi črtami. Priebeh ochorenia a prognóza je v zhode s literárnymi údajmi.

**Kľúčové slová:** meningeálna karcinomatóza, karcinóm pľúc, diagnostika

**Summary:** The leptomeningeal carcinomatosis clinically appears approximately at 8% of patients with metastatic tumor. It is extremely rare as initial manifestation of cancer of any type. The most frequent tumors connected with this state are small cell lung cancer, breast cancer and malignant melanoma. In the case report we present a 69-year old woman with leptomeningeal carcinomatosis diagnosed by cytological examination of cerebrospinal fluid and verified by MRI of brain. The patient was treated by radiotherapy without any clinical benefit. Despite extensive examination it was not possible to detect the primary tumor intra vitam. Adenocarcinoma of lung with bronchioloalveolar features was revealed by autopsy. The course of disease and the prognosis is in concord with literary dates.

**Key words:** meningeal carcinomatosis, lung carcinoma, diagnostics

### Úvod

Leptomeningeálna karcinomatóza sa klinicky prejavuje približne u 8% pacientov s metastatickým nádorom. Paradoxne sa jej incidencia zvyšuje s pokrokmí v liečbe extraneurálnych metastáz (1,2). Pri autopsií je prítomná u 18-30% pacientov s nádorom (3).

V kazuistike referujeme pacientku s leptomeningeálnou karcinomatózou ako iniciálnym prejavom karcinómu pľúc.

### Kazuistika

69 ročná pacientka bez závažnejšej komorbidity bola v júli 2002 hospitalizovaná na neurologickom oddelení pre 2 týždňovú anamnézu postupného vývoja poruchy pamäti, ľavostannú hemiparézu a prechodný choreoatetoidný syndróm. Fyzikálny nález a základné laboratórne vyšetrenia boli bez závažnejšej patológie. U pacientky bolo realizované CT vyšetrenie mozgu s nálezom lakunárneho iktu vľavo a kortikálnej mozgovej atrofie. Pre uvedený nález bola zahájená vazoaktívna a antiagregačná liečba, napriek ktorej však došlo k ďalšiemu zhoršovaniu klinického nálezu. Preto bola realizovaná lumbálna punkcia s nálezom zvýšených bielkovín (0,78g/l), hypoglykorrhie (2,6 mmol/l), elementov 14/3 bez zachytu malígnych buniek. Vzhľadom na pozitívnu kliešťovú anamnézu bola pacientka po konzultácii s infektológom preliečená cefalosporínom a herpesínom. Pre ďalšie zhoršovanie stavu bolo zopakované CT bez dynamiky nálezu a lumbálna punkcia tentoraz však s nálezom buniek s veľkými hyperchrómnymi jadrami suspektných z malignity. Následne bola pacientka extenzívne vyšetrovaná za účelom detekcie pri-

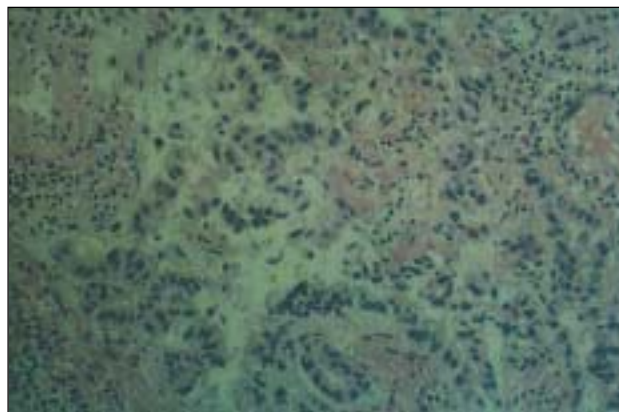
márneho ložiska. Realizované vyšetrenia RTG hrudníka, sonografia abdomenu, štítnej žľazy, prsníka, bronchoskopia, gastrofibroskopia, irigografia, gynekologické vyšetrenie a vyšetrenie kostnej drene však nevedli k odhaleniu primárneho ložiska. Z nádorovým markerov bol zvýšený karcinoembryonálny antigén (CEA) a CA 15-3. V septembri 2002 bola pacientka preložená na naše pracovisko. Pri prijatí pacientka kachektická, prítomná kvalitatívna porucha vedomia, bez možnosti verbálneho kontaktu, somnolencia. V neurologickom náleze prítomná kvadruparéza, poruchy fatických funkcií a meningeálny syndróm. V laboratórnom náleze hypoproteinémia s hypalbuminemiou a mierna elevácia laktátdehydrogenázy (LDH). Na RTG snímku hrudníka prítomná pravostranná hilová lymfadenopatia. Uskutočnili sme MRI vyšetrenie mozgu, ktoré potvrdilo leptomeningeálnu infiltráciu supra aj infratentoriálne (obrázok č. 1). Na MRI bol tiež prítomný trojkomorový hydrocefalus a postischemické malácie obojstranne supratentoriálne. Napriek celkovému stavu (Karnofsky PS = 30%) sme zahájili radioterapiu na CNS. V priebehu hospitalizácie však došlo k ďalšiemu zhoršovaniu stavu, k rozvoju renálnej insuficiencie a polovici septembra 2002 konštatujeme exitus letalis.

Pri autopsií bolo odhalené primárne ložisko v dolnom laloku ľavých pľúc veľkosti 20 mm, tuhé, belavožltej farby. Histologicky išlo o adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami (Obrázok č. 2). Bola tiež potvrdená difúzna leptomeningeálna infiltrácia, s počínajúcou inváziou do tkaniva mozgu a mozočka (obrázok č.3). Bezprostrednou príčinou smrti bola embolizácia do a. pulmonalis.

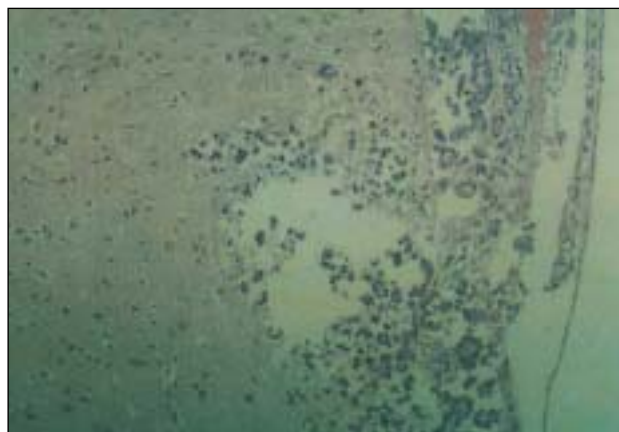
**Obrázok č. 1:** MRI obraz leptomeningeálnej karcinomatózy referovanej pacientky.



**Obrázok č. 2:** Adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami – primárne ložisko v pľúcach.



**Obrázok č. 3:** Adenokarcinóm s bronchioloalveolárnymi črtami – metastatické ložisko spôsobujúce leptomeningeálnu infiltráciu s počínajúcou inváziou do tkaniva mozgu.



## Diskusia

Leptomeningeálna karcinomatóza výrazne kompromituje kvalitu života pacienta s metastatickým nádorom. Postihuje najčastejšie pacientov s primárnym karcinómom pľúc (40%), karcinómom prsníka (15-20%) a malígnym melanómom (4). Leptomeningeálna karcinomatóza ako iniciálna manifestácia karcinómu akéhokoľvek typu je extrémne zriedkavá (5). Najčastejším skrytým primárnym karcinómom v týchto prípadoch je pľúcny karcinóm (3).

Jej klinické prejavy sú rovnaké bez ohľadu, či je známy primárny tumor, alebo je jeho iniciálnou manifestáciou. Medzi jej hlavné prejavy patria ťažkosti typu parestézií, radikulopatie, svalová slabosť, bolesti chrbta, hlavy a zmeny mentálneho stavu.

Zlatým štandardom diagnostiky meningeálnej karcinomatózy je cytologické vyšetrenie likvoru, ktorého senzitivita je približne 60% avšak sa zvyšuje na 80% pri druhom odbere. Kumulatívnu hodnotu 90% dosahuje po treťom odbere a použití monoklonálnych protilátok (6,7). Približne 75% pacientov má tiež v likvore zvýšené proteíny nad 0,6 g/l a 50% má hypoglykóraciu pod 2,75 mmol/l, tieto nálezy sú však značne nespecifické (3).

Zo zobrazovacích metód sa najviac uplatňuje magnetická rezonancia s pomerne vysokou senzitivitou avšak nízkou špecificitou, preto je potrebné jej výsledok interpretovať v kontexte s klinickými prejavmi a nálezom v cerebrospinálnom likvori. Prognóza pacientov s karcinomatóznou meningitídou je nepriaznivá. Medián prežitia bez liečby je 4-6 týždňov, pri liečbe dosahuje len 2 až 3 mesiace (8). Medzi nepriaznivé prognostické faktory patrí zlý performance status, prítomnosť fixovaného neurologického deficitu a prítomnosť systémového tumoru resp. jeho chemo- radiorezistencia (9).

Liečba zahŕňa intratekálne podanie chemoterapie, z cytostatík sa najčastejšie využíva metotrexát, cytosinarabinosid a thiotepa. Nie je dôkaz superiority kombinovanej chemoterapie oproti monoterapii (8). Radioterapia sa používa buď samostatne, alebo v kombinácii s chemoterapiou na bulky miesta a na uvoľnenie obštrukcie pri hydrocefale.

Napriek liečbe väčšina pacientov dosiahne iba stabilizáciu neurologického nálezu, zvyčajne bez úpravy fokálneho neurologického deficitu. Ani nové lieky pre intratekálnu chemoterapiu (sustained-release cytarabine- DepoCyt), nepriniesli zásadnejší zvrat v liečbe týchto pacientov (6).

Prezentovaný prípad je teda v súlade publikovanými údajmi o priebehu a prognóze pacientov s meningeálnou karcinomatózou. Prežitie od začiatku symptomatológie bolo približne 3 mesiace, pričom diagnostika zabrala najviac z tohto času. Fakt, že karcinóm pľúc je najčastejším skrytým primárnym tumorom pri karcinóze meningov potvrdzuje aj táto kazuistika. Malo by sa preto nať vždy myslieť pri pátraní pri primárnom origu. Otvorenou otázkou zostáva prípadný diagnostický prínos CT vyšetrenia hrudníka v prípade našej pacientky. Avšak vzhľadom na prítomné negatívne prognostické faktory by sa pravdepodobne neprejavil na liečebnej stratégii. Prognóza pacientov s karcinomatóznou meningitídou je nepriaznivá a jej zlepšenie si bude vyžadovať použitie nových liekov a postupov.

## Literatúra

1. Twijnstra A, Ongerboer der Visser BW, van Anten AP.: Diagnosis of leptomeningeal metastasis. Clin Neurol Neurosurg. 89, 1987, 79-85.
2. Glanz MJ, Jaeckle MA, Chamberlain MC, et al.: A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clinical Cancer Research. 5, 1999, 3394-3402.
3. Ringeberg QS, Francis R, Doll, DC.: Meningeal carcinomatosis as the presenting manifestation of tumor of unknown site. Acta Cytol. 34, 1990, 590-592.
4. Wiethman AM, Morrison G, Ingram EA.: Meningeal metastasis of squamous-cell carcinoma of uterine cervix: Case report and review of the literature. Diagn Cytopathol. 3, 1987, 170-172

5. Heimann A, Merino MJ.: Carcinomatous meningitis as the initial manifestation of breast cancer. Acta Cytol. 30, 1986, 25-28
6. Glantz, MJ, Cole BF, Glantz, LK et al.: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer, minimizing false-negative results. Cancer 82, 1998, 733-739.
7. Lee CT, Fan FS, Chen PM, Liu, HC.: The application of immunocytochemistry in diagnosis of meningeal carcinomatosis in a patient with unknown primary site. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Tapei). 50, 1992, 429-433.
8. Janne, AP, Janicek MJ, Brown F.: Meningeal carcinomatosis in lung cancer. JCO, 15, 2000, 2927-2929
9. Grossman SA, Krabak MJ.: Leptomeningeal carcinomatosis, Cancer Treat Rev, 25, 1999, 103 - 119.