

Bölüm 9

SOLID ORGAN TÜMÖRLERİNDE LEPTOMENİNGEAL METASTAZ

Cengiz KARAÇIN¹

GİRİŞ

Leptomeningeal karsinomatozis (LMK) kanserli hastalarda malign hücrelerin leptomeninks ve beyin omurilik sıvısına (BOS) ekimiyle oluşur[1]. İlk olarak 19. yy sonlarında tanımlanan LMK, duyarlı görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle son dönemde sık gözlenmeye başlanmıştır. Kanser tedavisinde geliştirilen başarılı sistemik tedavilerin etkisiyle elde edilen uzun sağ kalımlar da LMK'nın sık görülme nedenlerindedir[2]. Hem solid organ tümörlerinde hem de hematolojik malignitelerde gözlenebilen LMK, kötü prognoz göstergesidir ve LMK'lı hastalarda beklenen ortalama sağ kalım süresi 2-4 aydır [3].

ETİYOLOJİ

Solid organ tümörlerinden en sık metastatik meme kanserli olgularda %12-35 oranında görülmektedir[4]. Asya'da ise en sık akciğer kanserinde %10-26 oranında bildirilmiştir[1]. Meme ve akciğer kanserinden sonra sık görülen maligniteler ise sırasıyla malign melanom, gastrointestinal ve primeri bilinmeyen kanserlerdir[4].

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 110 bin LMK vakası bildirilmekle birlikte tanı konmamış vakalarla bu sayının daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir[5]. Solid organ tümörlerinden özellikle adenokanserlerde daha sık görülmekle birlikte metastatik kanserli hastalarda yaklaşık %5 oranında görülmektedir. Son dönemde akciğer kanserinde uzun sağ kalım avantajı sağlayan hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerle LMK sıklığı artmıştır. Benzer şekilde yeni geliştirilen anti HER2 ajanlarla genel sağ kalım süresi uzamış olan metastatik meme kanserli olgularda da LMK sık gözlenmektedir[5, 6].

¹ Uzm. Dr. S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, cengizkaracin@yahoo.com

Hedefe Yönelik Tedaviler

LMK'lı malign melanom olgularında Bevacizumab ve Dabrafenib (BRAF inhibitörleri) ile iyi yanıtlar elde edilmiştir [17, 18]. LMK'lı HER-2 pozitif meme kanseri olgularında IT trastuzumab kullanımı ile umut verici sonuçlar elde etmekle birlikte konuyla ilgili yürümekte olan birkaç faz II çalışma mevcuttur [19]. LMK'lı EGFR mutant küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) vakalarda erlotinib ve gefitinib ile iyi yanıtlar elde edilmiştir, ancak bu ajanlar KBB'yi kolayca geçemediklerinden yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır. KBB'yi erlotinib ve gefitinibe göre daha rahat geçen afatinib ve osimertinib LMK'lı EGFR mutant hastalarda birinci basamak tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir[20]. Birinci kuşak anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörlerinden krizotinib ile KBB'yi kolayca aşamaması nedeniyle beyin metastazlarında ve/veya LMK'larda yeterli yanıt elde edilememiştir[21]. Krizotinibe göre KBB'yi kolay aşabilen ikinci kuşak ALK inhibitörü alektinib ile iyi yanıtlar elde edilmiştir. Daha önceden sekansiyel olarak krizotinib ve seritinib tedavisi almış ve yanıt elde edilememiş LMK'lı hastalarda alektinib ile %75'lere vara kısmi yanıtın elde edildiği küçük bir çalışma da bunu desteklemektedir[22].

KAYNAKÇA

1. Hyun, J.W., et al., *Leptomeningeal metastasis: Clinical experience of 519 cases*. Eur J Cancer, 2016. 56: p. 107-114.
2. Groves, M.D., *New strategies in the management of leptomeningeal metastases*. Arch Neurol, 2010. 67(3): p. 305-12.
3. Wang, N., M.S. Bertalan, and P.K. Brastianos, *Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management*. Cancer, 2018. 124(1): p. 21-35.
4. Clarke, J.L., et al., *Leptomeningeal metastases in the MRI era*. Neurology, 2010. 74(18): p. 1449-54.
5. Nayar, G., et al., *Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies*. Oncotarget, 2017. 8(42): p. 73312-73328.
6. Gainor, J.F., et al., *The central nervous system as a sanctuary site in ALK-positive non-small-cell lung cancer*. J Thorac Oncol, 2013. 8(12): p. 1570-3.
7. Boyle, R., M. Thomas, and J.H. Adams, *Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour--a clinical and pathological study of 63 cases*. Postgrad Med J, 1980. 56(653): p. 149-58.
8. Olson, M.E., N.L. Chernik, and J.B. Posner, *Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study*. Arch Neurol, 1974. 30(2): p. 122-37.
9. Balm, M. and J. Hammack, *Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors*. Arch Neurol, 1996. 53(7): p. 626-32.
10. Lara-Medina, F., et al., *Clinical features and prognostic factors in patients with carcinomatous meningitis secondary to breast cancer*. Breast J, 2012. 18(3): p. 233-41.
11. Batool, A. and A. Kasi, *Leptomeningeal Carcinomatosis*, in *StatPearls*. 2018, StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

12. Kaplan, J.G., et al., *Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias*. J Neurooncol, 1990. 9(3): p. 225-9.
13. Mack, F., et al., *Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors*. Cancer Treat Rev, 2016. 43: p. 83-91.
14. Kim, D.Y., et al., *Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone*. Jpn J Clin Oncol, 2003. 33(12): p. 608-12.
15. Niwinska, A., H. Rudnicka, and M. Murawska, *Breast cancer leptomeningeal metastasis: the results of combined treatment and the comparison of methotrexate and liposomal cytarabine as intra-cerebrospinal fluid chemotherapy*. Clin Breast Cancer, 2015. 15(1): p. 66-72.
16. Boogerd, W., et al., *The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study*. Eur J Cancer, 2004. 40(18): p. 2726-33.
17. Chen, I.C., et al., *Bevacizumab might potentiate the chemotherapeutic effect in breast cancer patients with leptomeningeal carcinomatosis*. J Formos Med Assoc, 2016. 115(4): p. 243-8.
18. Geukes Foppen, M.H., et al., *Targeted treatment and immunotherapy in leptomeningeal metastases from melanoma*. Ann Oncol, 2016. 27(6): p. 1138-42.
19. Kak, M., et al., *Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: current challenges and future opportunities*. J Clin Neurosci, 2015. 22(4): p. 632-7.
20. Hochmair, M., *Medical Treatment Options for Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Suffering from Brain Metastases and/or Leptomeningeal Disease*. Target Oncol, 2018. 13(3): p. 269-285.
21. Kumar Shah, B., et al., *Targeted therapy for leptomeningeal metastases in non-small cell lung cancer - Changing treatment paradigms*. Chin J Cancer Res, 2017. 29(6): p. 535-542.
22. Gainor, J.F., et al., *Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib*. J Thorac Oncol, 2015. 10(2): p. 232-6.