

Meningite neoplásica associada a tumores sólidos

Clarissa Seródio Baldotto¹, Tomás Reinert², Aurenivea Cazzotto², Adolfo Pentagna Silvestre²

¹ Oncologista Clínica - staff do Serviço de Oncologia Clínica - HC1 do Instituto Nacional de Câncer (INCA) - RJ.

² Residente de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA) - RJ;

CSB: cbaldotto@gmail.com

TR: tomasreinert@hotmail.com

AC: aurea_med@yahoo.com.br

APS: adolfosprj@yahoo.com.br

■ INTRODUÇÃO

O câncer pode enviar metástases para qualquer estrutura do sistema nervoso central, incluindo as meninges. A carcinomatose meníngea (CM) resulta da disseminação das células malignas para as leptomeninges e para o espaço subaracnóide, produzindo sinais e sintomas neurológicos característicos de envolvimento multifocal. O envolvimento das leptomeninges é relatado em pacientes com tumores sólidos, malignidades hematológicas e tumores cerebrais de origem primária. As manifestações clínicas podem ser causadas por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Dentre os tumores sólidos, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente. Mama, pulmão e melanoma são os tumores primários que mais enviam metástases para as meninges. Os objetivos do tratamento incluem a palição dos sintomas, a estabilização ou melhora parcial do status neurológico e o aumento da sobrevida. O objetivo do estudo é descrever as características epidemiológicas, etiopatológicas e clínicas da carcinomatose meníngea associada aos tumores sólidos, além de fazer uma discussão sobre métodos diagnósticos e terapêuticos usados no manejo da CM.

■ MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, por meio de buscas bibliográficas nos bancos de dados informatizados Medline/Pubmed, Scielo e Lilacs, no período de novembro a dezembro de 2011. Foram estudados apenas artigos em inglês. As buscas foram conduzidas por meio do formulário avançado utilizando no campo “descritores de assunto” as seguintes palavras: “neoplastic meningitis”, “meningeal carcinomatosis”, “leptomeningeal metastasis” e “intratecal chemothe-

rapy”. As referências foram escolhidas baseado nas melhores evidências clínicas.

■ EPIDEMIOLOGIA

O acometimento das meninges pelo câncer é diagnosticado em 3% a 8% dos pacientes com tumores sólidos, 5% a 15% do pacientes com leucemias e linfomas, e em 1% a 2% dos pacientes com tumores cerebrais primários. Normalmente ocorre em pacientes com doença sistêmica disseminada (80%), mas pode acontecer após um intervalo livre de doença (10%) ou até mesmo ser a primeira manifestação da neoplasia (5-10%). Raros casos de CM sem outra evidência de neoplasia sistêmica foram descritos (Gleissner et al., 2006).

Dentre os tumores sólidos, o adenocarcinoma é o tipo histológico mais freqüente (Gleissner et al., 2006). Mama, pulmão e melanoma são os tumores primários que mais enviam metástases para as meninges. O envolvimento meníngeo pode ocorrer em 3% a 5% dos pacientes com câncer de mama, 6% com câncer de pulmão pequenas células, em cerca de 1% a 5% dos casos de melanoma e 3% dos tumores de sítio primário desconhecido (Chamberlain, 2005). Em mulheres com câncer de mama, o carcinoma lobular infiltrante tem uma maior predileção para acometer as meninges (Altudang et al., 2007). Mesmo que o câncer de pulmão pequenas células e o melanoma tenham as maiores taxas de comprometimento meníngeo (11% e 20%, respectivamente), o câncer de mama, com uma taxa de 5%, é a neoplasia primária com mais casos descritos, devido a sua maior incidência. Nas maiores séries, o câncer de mama correspondeu de 11% a 64% dos pacientes, seguido pelo câncer de pulmão com 14% a 29% e melanoma em 6% a 18% (Wasserstrom et al., 1982).

Devido ao progressivo aumento da expectativa de vida dos pacientes com câncer, a CM vem tendo sua incidência aumentada. Estudos de autópsia mostraram

➤ ENVIADO: 19/03/2012 | APROVADO: 04/10/2012

que cerca de 20% dos pacientes com câncer e sintomas neurológicos apresentavam envolvimento meníngeo (Chamberlain, 2008).

■ PATOGÊNESE

As células neoplásicas podem se disseminar para o espaço subaracnóide por diferentes maneiras:

- extensão direta através do parênquima cerebral;
- disseminação hematogênica via vasos sanguíneos aracnóides;
- metástases para o plexo coróide;
- por contigüidade, através de metástases cerebrais, ósseas (vertebrais e cranianas), medulares subduraes ou epiduraes;
- via retrógrada através de nervos periféricos ou cranianos.

Uma vez que as células entram no espaço subaracnóide, elas são transportadas pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), resultando em disseminação e implantes multifocais ao longo do neuroeixo. A infiltração tumoral é mais proeminente na base do crânio, na superfície dorsal da medula espinhal e na cauda equina. Obstrução líquórica e hidrocefalia podem ocorrer em qualquer nível do neuroeixo, e resultam de depósitos tumorais que impedem a reabsorção do LCR (DeAngelis, 1998).

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas podem ser causadas por diferentes mecanismos fisiopatológicos:

- invasão das meninges e obstrução do fluxo líquórico, causando aumento da pressão intracraniana e hidrocefalia;
- disfunção dos nervos cranianos ou raízes dos nervos periféricos;
- invasão do parênquima cerebral pelas células tumorais através do espaço de Virchow-Robin: os sintomas são causados pela interferência na circulação cerebrovascular ou competição com as células cerebrais por metabólitos essenciais, como glicose e oxigênio;
- quebra da barreira hematoencefálica (BHE), levando ao edema cerebral.

A CM pode manifestar-se com sinais e sintomas relacionados ao comprometimento do córtex cerebral

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Serviço de Oncologia Clínica Instituto Nacional de Câncer Praça da Cruz Vermelha, 23
Centro – Rio de Janeiro, RJ
Telefone: (21) 3207-1000

15% dos pacientes, dos nervos cranianos 35%, da medula espinhal e das raízes nervosas 60% (Gleissner et al., 2006).

Sintomas cerebrais incluem cefaléia, alterações do estado mental, ataxia e lesão de nervos cranianos (principalmente oculomotor, facial, coclear e óptico). Outros achados são confusão, déficit cognitivo, convulsões e hemiparesia. Sintomas espinhais incluem radiculopatias, mielopatias, síndrome da cauda equina, paresia (mais comum em extremidades inferiores que superiores), perda sensorial com nível sensitivo, dor nucal, lombar ou radicular. Rigidez nucal só está presente em 15% dos casos (Chamberlain, 2005).

Sintomas de hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana incluem cefaléia, náuseas, vômitos e vertigem. A invasão do parênquima cerebral pode causar tanto sinais e sintomas focais (hemiparesia, convulsões parciais, déficit visual) ou manifestações difusas (confusão, convulsões generalizadas e encefalopatia).

Diplopia é o sintoma mais comum em casos de disfunção de nervos cranianos, uma vez que o 6º nervo craniano é o mais frequentemente afetado, seguido pelo 3º e 4º nervos cranianos (Gleissner et al., 2006).

Deve-se ter um alto grau de suspeição para o diagnóstico de CM. O achado de doença com comprometimento multifocal do neuroeixo é altamente sugestivo, porém os pacientes podem apresentar-se com síndromes isoladas como hipertensão intracraniana, síndrome da cauda equina e disfunção de pares cranianos. Novos déficits neurológicos podem representar progressão da meningite carcinomatosa, mas devem ser diferenciados de outras manifestações da doença envolvendo o sistema nervoso central (30% a 40% dos pacientes com CM apresentam metástases em córtex cerebral), da neuropatia associada ao tratamento com quimioterapia ou radioterapia e de síndromes neurológicas paraneoplásicas. Entre os diagnósticos diferenciais, incluem-se meningite por micobactérias e fungos, encefalite herpética, sarcoidose, encefalopatias tóxicas e metabólicas, meningite química e doenças autoimunes (Chamberlain, 2005).

■ DIAGNÓSTICO

Um alto índice de suspeita clínica é mandatório para o diagnóstico de CM. A precocidade em sua suspeita é importante, pois déficits neurológicos já instalados raramente são revertidos com o tratamento, porém pode-se prevenir dano neurológico adicional (Gleissner et al., 2006; Chamberlain, 2005). A investigação começa com uma anamnese completa, buscando queixas sugestivas de envolvimento neurológico multifocal. Muitas vezes o exame neurológico revela sinais não mencionados durante a anamnese. Métodos diagnósticos incluem ressonância nuclear

magnética (RNM) e/ou tomografia computadorizada (TC) do cérebro e da medula espinhal, e citologia do LCR (DeAngelis, 1998).

O principal exame é a análise líquórica, que deve ser realizada em qualquer paciente com alteração do status neurológico ou alterações neurológicas focais. Os achados incluem aumento da pressão de abertura líquórica (maior que 20mmH₂O), aumento do número de leucócitos, hiperproteínoorraquia (maior que 50mg/dl) e hipoglicorraquia (menor que 60mg/dl). Esses parâmetros, embora sugestivos, não são diagnósticos de CM (Glass et al., 1979).

O diagnóstico definitivo é feito através da identificação de células neoplásicas no LCR e fundamentado pelo realce meníngeo na TC ou RNM de crânio (Gleisner et al., 2006). A especificidade da citopatologia no LCR é muito alta, uma vez que resultados falso positivos são raros quando analisados por patologistas experientes. Células malignas no LCR são detectadas em 70% a 89% dos pacientes com CM (Glass et al., 1979). Entre os pacientes com citologia do LCR positiva, em até 45% a análise inicial pode ser negativa. Uma segunda análise aumenta a sensibilidade para até 80%, mas não há benefício em fazer novas análises após duas punções negativas (Glantz et al., 1998).

Os níveis líquóricos de proteínas, glicose e células malignas variam entre diferentes locais do neuroeixo mesmo quando não há obstrução do fluxo líquórico. Isto reflete a natureza multifocal da CM e explica porque o LCR obtido em um sítio distante dos locais acometidos pode ter sua análise citopatológica negativa (Rogers et al., 1992).

Em uma série de 60 pacientes com CM, citologia do LCR positiva e sem evidência de obstrução do fluxo líquórico; as citologias colhidas simultaneamente por punção lombar e ventricular foram discordantes em 30% dos casos. Os autores observaram que na presença de sinais e sintomas medulares, a punção lombar tinha melhor sensibilidade. Já quando os achados neurológicos eram corticais ou de nervos cranianos, a punção ventricular obtinha melhores resultados (Chamberlain et al., 2001). A coleta de pequena quantidade de líquido (menos de 10ml), a demora em analisar o material coletado e a obtenção de apenas uma amostra estão relacionados a resultados falso negativos (Glantz et al., 1998).

Mesmo se forem corrigidos estes potenciais vieses, um grupo significativo de pacientes com CM terá a citologia do LCR persistentemente negativa. Um estudo em necrópsias, sobre o valor da citologia líquórica *premortem*, onde em até 40% dos pacientes havia suspeita clínica de CM comprovadas na necropsia, a citologia prévia mostrava-se negativa. Este número crescia para 50% nos pacientes que tinham CM focal (Glass et al., 1979).

Diversos marcadores bioquímicos foram avaliados, mas em geral, seu uso é limitado pela baixa sensibilidade e especificidade. Marcadores tumorais como antígeno carcinoembriogênico (CEA), CA 15-3, alfa-fetoproteína e beta HCG podem ser relativamente específicos para CM na ausência de níveis séricos muito elevados. Se a concentração do marcador tumoral no LCR é maior que a sérica, o diagnóstico de CM é praticamente definitivo, mesmo em casos com citologia negativa. Marcadores tumorais inespecíficos como beta-2 microglobulina, Cyfra 21-1, desidrogenase láctica (LDH) e VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) podem ser indicativos de CM, mas não são sensíveis nem específicos o suficiente para confirmar o diagnóstico. O uso desses marcadores pode ser útil para avaliar a resposta ao tratamento quando dosados seriadamente (Chamberlain, 1998).

Estudos citogenéticos também podem ser considerados na tentativa de aumentar a acurácia diagnóstica. Citometria de fluxo, técnica que mede o conteúdo cromossômico das células, e hibridização por fluorescência *in situ* (FISH), que detecta alterações genéticas e estruturais, podem fornecer informações adicionais para o diagnóstico, e parecem ser mais sensíveis que a citologia isolada. A reação em cadeia da polimerase (PCR) pode estabelecer o diagnóstico quando a citologia é inconclusiva, mas para isso a alteração genética da neoplasia deve ser conhecida para ser amplificada, o que normalmente não ocorre em tumores sólidos (Hovestadt et al., 1990).

■ EXAMES RADIOLÓGICOS

A ressonância nuclear magnética com gadolínio é o exame de imagem de escolha. Uma vez que a CM envolve todo o neuroeixo, a imagem de todo o SNC é necessária para um adequado planejamento terapêutico. Diversos estudos demonstraram que a RNM tem melhor sensibilidade que a tomografia computadorizada para o diagnóstico. Alguns achados, como o realce dos nervos cranianos e nódulos hiper-captantes no espaço meníngeo extra-medular (mais frequentemente vistos na cauda equina), podem ser considerados como diagnósticos de CM em pacientes com câncer. A RNM tem uma taxa de 30% de resultados falsos negativos, portanto um exame normal não exclui o diagnóstico. Por outro lado, nos casos de apresentação clínica típica, uma RNM sugestiva é suficiente para estabelecer o diagnóstico (Freilich, 1995; Chamberlain, 1990).

Exames de medicina nuclear, usando índio 111 ou tecnécio 99, constituem a técnica de escolha para avaliar a dinâmica da circulação líquórica. Uma circulação anormal do LCR foi demonstrada em 30% a 70% dos pacientes com CM, sendo os locais de bloqueio

mais comuns a base do crânio, o canal espinhal e as convexidades cerebrais. Em três séries publicadas, pacientes com obstrução do fluxo liquórico tiveram uma sobrevida mais curta que pacientes com fluxo normal (Glantz et al., 1995). Naqueles pacientes com encefalopatia e RNM inconclusiva, o diagnóstico pode ser sugerido por PET-CT (Roelcke et al., 2001).

Nos pacientes tratados com bevacizumabe ou outras drogas antiangiogênicas, o diagnóstico pode ser mais difícil porque os achados de neuroimagem podem ser alterados devido ao uso da droga. O realce meníngeo pode ser mínimo ou ausente, e as anormalidades observadas podem sugerir vasculite ou vasculopatia ateromatosa (Kleinschmidt-DeMasters et al., 2010).

■ TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento incluem a palição dos sintomas, a estabilização ou melhora parcial do status neurológico e o aumento da sobrevida (Gleissner et al., 2006). A extensão da doença sistêmica, bem como sua respectiva sobrevida, devem ser consideradas para definir o tratamento (Chamberlain, 2005).

O manejo deve ser direcionado para todo o neuroeixo. Os principais componentes do tratamento são radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) intratecal ou sistêmica, com agentes que cruzam a barreira hematoencefálica. Pacientes em bom ou regular estado geral e doença primária controlada devem ser submetidos a tratamento multimodal, incluindo RT para tratar sítios de doença volumosa (*bulky*) e QT intratecal. Quimioterapia sistêmica também é benéfica em pacientes com nodulações subaracnóides ou doença intraparenquimatosa, visto que a QT intratecal penetra somente em 2 a 3 mm das lesões (Chamberlain, 2005; Wasserstrom et al., 1982). Pacientes com baixo Karnofsky performance status (KPS), múltiplos déficits neurológicos ou doença sistêmica avançada ou refratária ao tratamento tem um mau prognóstico mesmo com tratamento multidisciplinar. O manejo destes pacientes deve consistir no alívio dos sintomas e suporte paliativo exclusivo (Chamberlain, 2005).

O aumento da pressão intracraniana (PIC) é tratado inicialmente com corticosteróides. Em casos de hipertensão intracraniana refratária, a colocação de um shunt ventriculoperitoneal deve ser realizada apenas se absolutamente necessário e pode aliviar a hidrocefalia e sintomas relacionados ao aumento da PIC. A colocação de *shunt* contraindica o uso de QT intratecal, e está associado com morbidade e mortalidade perioperatória, complicações mecânicas e infecciosas (Wasserstrom et al., 1982).

A avaliação da resposta ao tratamento é essencial. A documentação de falha ao tratamento proposto

permite a troca precoce da terapia ou a instituição de cuidados paliativos nos casos indicados. A avaliação da citologia liquórica é um componente importante na avaliação terapêutica durante a terapia intratecal. A análise do LCR deve ser realizada nos locais em que células malignas foram originalmente demonstradas para documentar a normalização da citologia. Em estudos clínicos, muito investigadores requerem duas análises negativas para documentar a resposta citológica (Gleissner et al., 2006).

Geralmente, apenas os sintomas neurológicos relacionados à dor melhoram com o tratamento. Sinais neurológicos como confusão, disfunção de nervo craniano, ataxia e déficits focais tendem a melhorar minimamente ou permanecerem estáveis após o tratamento (Chamberlain, 2008).

RADIOTERAPIA

A radioterapia pode ser usada no tratamento da CM para:

- palição de sintomas, como na síndrome da cauda eqüina;
- diminuição de doença volumosa, incluindo metástase no parênquima cerebral coexistente;
- correção de anormalidades no fluxo liquórico.

Pacientes com dor lombar e fraqueza nos membros inferiores podem ser considerados para irradiação da cauda eqüina. Pacientes com disfunção de nervos cranianos podem beneficiar-se da radioterapia de crânio total ou da base do crânio.

A radioterapia direcionada ao sítio de obstrução do LCR restaura o fluxo em 30% dos pacientes com doença medular e em 50% dos pacientes com doença intracraniana. O restabelecimento do fluxo liquórico com radioterapia seguida por QT intratecal levou ao aumento do tempo de sobrevida e diminuição das taxas de morbidade e mortalidade decorrentes da CM (Gleissner et al., 2006).

A radioterapia de todo o neuroeixo raramente é indicada para CM por tumores sólidos, uma vez que é associada à toxicidade importante (mielosupressão severa e mucosite grave, entre outras) e não oferece chance de cura (DeAngelis, 1998).

QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia é o principal tratamento para pacientes com CM, sendo a única modalidade terapêutica que pode tratar todo o neuroeixo, e pode ser administrada por via sistêmica ou intratecal.

Historicamente, a quimioterapia intratecal é o tratamento padrão para pacientes com CM. Análises retrospectivas ou comparações com séries históricas sugerem que a administração de QT intratecal melhora o desfecho dos pacientes. Deve-se ressaltar que a

maioria das séries excluiu pacientes com estado geral muito comprometido para receber qualquer tratamento, um grupo que pode compreender até um terço dos pacientes com CM (Altudang et al., 2007).

A QT intratecal é baseada na asserção de que a maioria dos agentes quimioterápicos têm pobre penetração na BHE e não alcançam níveis terapêuticos no LCR. Exceções são feitas ao metotrexate em altas doses, citarabina e tiotepa, que atingem níveis tóxicos no LCR, sendo estas as drogas mais comumente utilizadas. Sua administração sistêmica, entretanto, é limitada pela alta toxicidade e pela dificuldade de integrar o uso desses agentes com outros tipos de quimioterapia usadas no tratamento sistêmico da doença (Wasserstrom et al., 1982). A terapêutica intratecal deve ser oferecida tanto por via lombar ou ventricular, e oferece um tratamento compartimental seletivo com mínimo efeito tóxico sistêmico (Altudang et al., 2007; Wasserstrom et al., 1982). A implantação do cateter de Ommaya facilita a administração da droga, com estudos de farmacocinética sugerindo uma vantagem na sobrevida com tratamento oferecido via ventricular comparado ao tratamento realizado por via lombar (Chamberlain et al., 1997).

Um ensaio clínico randomizado com pacientes com CM associada a tumores sólidos demonstrou que uma apresentação de liberação prolongada de citarabina (DepoCyt) resulta em níveis citotóxicos de citarabina no LCR por 10 dias, e quando administrados quinzenalmente resulta em uma maior sobrevida livre de progressão e melhora da qualidade de vida em comparação com a administração de metotrexate intratecal a cada duas semanas (Glantz et al., 1999). Em outros estudos randomizados não houve diferença na comparação entre metotrexate e tiotepa, assim como não houve diferença entre poliquimioterapia (metotrexate, tiotepa e citarabina) versus monoterapia com metotrexate (Gleissner et al., 2006).

Complicações da QT intratecal incluem aquelas associadas ao efeito tóxico das drogas e complicações relacionadas ao cateter de Ommaya, como seu mau posicionamento, obstrução e infecção. Meningite infecciosa ocorre em 2% a 13% dos pacientes e normalmente manifesta-se com cefaléia, febre, depressão do sensório e disfunção do cateter. O organismo mais frequentemente isolado é o *Staphylococcus epidermidis* e o tratamento é realizado com antibioticoterapia intravenosa, onde alguns autores recomendam a retirada do cateter. Mielossupressão pode ocorrer, e orienta-se que o resgate com ácido folínico (10mg via oral de 6/6h por 24 horas) seja realizado para diminuir esta complicação. A meningite química asséptica ocorre em aproximadamente metade dos pacientes e manifesta-se por febre, cefaléia, náuseas, vômitos,

meningismo e fotofobia. Na maioria dos pacientes o tratamento pode ser feito ambulatorialmente, com antipiréticos, antieméticos e corticosteróides (Gleissner et al., 2006; Chamberlain 2005). Em pacientes com CM e sobrevida prolongada, a combinação de RT e QT frequentemente resulta em leuconcefalopatia tardia, evidente em estudos de neuroimagem, podendo vir a ser sintomática (DeAngelis, 1998).

Recentemente alguns autores questionam se a quimioterapia intratecal melhoraria os desfechos no tratamento da CM, uma vez que a quimioterapia sistêmica pode penetrar no espaço subaracnóide pela circulação sanguínea, e poderia ter melhores resultados (Gleissner et al., 2006).

Numa comparação retrospectiva feita entre pacientes tratados com QT sistêmica e irradiação das áreas afetadas, divididos em grupos com ou sem QT intratecal; não houve diferença significativa em termos de taxa de resposta, sobrevida mediana e proporção de sobrevida prolongada entre os grupos. O grupo que não recebeu QT intratecal teve menor morbidade, obviamente pela ausência dos efeitos colaterais relacionados a esta forma de tratamento (Bokstein et al., 1998).

Um pequeno estudo prospectivo randomizado de fase II com pacientes com câncer de mama e CM, não sugere benefícios no uso da QT intratecal em comparação com o uso de RT e QT sistêmica (Boogerdt et al., 21). Em 16 pacientes tratados com metotrexate endovenoso em altas doses e comparados com um grupo de 15 pacientes tratados com metotrexate intratecal, houve melhor taxa de resposta e sobrevida no grupo com QT endovenosa. Logo, em pacientes com neoplasia sensíveis a metotrexate (como câncer de mama), o uso de metotrexate sistêmico em altas doses pode ser um tratamento racional para CM (Glantz, 1998).

Novas estratégias vêm sendo exploradas no tratamento da CM, especialmente em pacientes com câncer de mama. Diversos relatos de caso em pacientes com CM associada a câncer de mama tiveram boa resposta e sobrevida prolongada com o uso de capecitabina oral (Rogers et al., 2004; Giglio et al., 2003; Tham et al., 2006). Publicação recente descreveu resposta completa em uma paciente com câncer de mama com CM extensa com uso de docetaxel semanal. Outro estudo descreveu duas pacientes com CM associada ao câncer de mama que tiveram resposta clínica completa e sobrevida prolongada com o uso de hormonioterapia (Boogerd et al., 2000).

Recentemente foram publicados relatos de caso com pacientes com carcinoma de mama HER2 positivo em que foi administrado tratamento intratecal com trastuzumabe associado ou não à quimioterapia. Os resultados foram promissores, com benefício clínico

importante e pouca toxicidade. Em uma publicação, houve resposta completa da doença leptomenígea em uma paciente com câncer de mama metastático. A paciente recebeu 67 aplicações semanais de trastuzumabe intratecal e teve sobrevida de 27 meses. Durante a necropsia desta paciente não foi evidenciada carcinomatose meníngea (Oliveira et al., 2011). Descrito o primeiro relato de paciente com adenocarcinoma de pulmão metastático para o cérebro com subsequente diagnóstico de CM (confirmado pela citologia líquórica) e tratado com erlotinibe em segunda linha (Wagner et al., 2008). Observou-se negatização do líquor após 9 dias de tratamento e completa resolução do sintoma inicial (confusão mental) após 9 semanas de tratamento. Erlotinibe foi mantido por 29 semanas e o paciente manteve-se assintomático nesse período, quando nova progressão leptomenígea foi documentada, os sintomas recorreram e foram iniciados cuidados paliativos.

Realizada a publicação de uma análise retrospectiva de 7 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células inicialmente tratados com gefitinibe com boa resposta das lesões fora do SNC e que utilizaram erlotinibe após progressão de doença com metástases cerebral e meníngea (Katayama et al., 2009). O *performance status* (PS) dos pacientes no início da administração do erlotinibe era 3 ou 4. Três pacientes apresentaram resposta parcial, 3 pacientes mantiveram doença estável e um paciente não teve exame de imagem avaliado. Melhora dos sintomas e do PS foi observado em 5 pacientes, enquanto que os outros 2

pacientes tiveram nova progressão da doença.

Apesar desses estudos, a QT intratecal continua sendo a via de tratamento preferida pela maioria dos oncologistas atualmente. Novas drogas vêm sendo exploradas para melhorar a eficácia do tratamento, como lapatinibe, diaziquona, topotecan, interferon e temozolomida, além da imunoterapia, mas ainda carecem de comprovação de resposta (Blaney et al., 1998; Samson et al., 1999; Herrlinger et al., 1998; Beaucesne, 2010).

SUPORTE PALIATIVO

Nem todo paciente com CM é candidato ao tratamento agressivo como os descritos anteriormente. A maioria dos autores concorda que a terapia com RT e QT deve ser oferecida aos pacientes com expectativa de vida maior do que três meses e um KPS maior que 60%. Cuidados clínicos paliativos devem ser oferecidos aos pacientes com baixo KPS ou doença primária refratária e em progressão. Suporte clínico deve incluir anticonvulsivantes (crises convulsivas são descritas em 10% a 15% dos pacientes com CM), analgesia adequada, além de antidepressivos e ansiolíticos se necessário. A corticoterapia tem uso limitado para os sintomas neurológicos, mas pode ser utilizada para tratar edema vasogênico e edema associado a metástases intraparenquimatosas ou epidurais.

■ PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com CM é muito ruim, associando-se o pior prognóstico do tumor primário

Tabela 1. Tratamento da Carcinomatose meníngea. Quimioterápicos para uso intratecal (punção lombar ou Intraventricular)

Droga	Regime de Indução		Regime de Consolidação		Regime de Manutenção	
	Bolus	Regime C x T	Bolus	Regime C x T	Bolus	Regime C x T
Metotrexato	10-15mg 2x/ semana (total de 4 semanas)	2mg/dia por 5 dias a cada outra semana (total de 8 semanas)	10-15mg 1x/ semana (total de 4 semanas)	2mg/dia por 5 dias a cada outra semana (total de 4 semanas)	10-15mg 1x/mês	2mg/dia por 5 dias 1x/mês
Citarabina	25-100mg 2x/ semana (total de 4 semanas)	25mg/dia por 3 dias semanalmente (total de 4 semanas)	25-100mg 1x/ semana (total de 4 semanas)	25mg/dia por 3 dias a cada outra semana (total de 4 semanas)	25-100mg 1x/mês	25mg/dia por 3 dias 1x/mês
Citarabina Lipossomal	50mg a cada 2 semanas (total de 8 semanas)		50mg/semana por 4 semanas (total de 24 semanas)			
Tiotepa	10mg 2x/ semana (total de 4 semanas)	10mg/dia por 3 dias semanalmente (total de 4 semanas)	10mg 1x/ semana (total de 4 semanas)	10mg/dia por 3 dias a cada outra semana (total de 4 semanas)	10mg 1x/ mês	10mg/dia por 5 dias 1x/mês

OBS: O uso de trastuzumabe intratecal na carcinomatose meníngea em pacientes Her2 positivos ainda não possui padronização de dosagem. Os relatos de caso utilizaram a droga com sua dose variando de 15 a 100mg a cada semana. 27

e a dificuldade da passagem dos quimioterápicos pela BHE. A sobrevida média é de 4 a 6 semanas sem tratamento e, com o tratamento, a sobrevida varia de 8 a 16 semanas, com a morte geralmente ocorrendo por disfunção neurológica progressiva (Gleissner et al., 2006; Altudang et al., 2007).

Os déficits neurológicos já estabelecidos dificilmente regridem com o tratamento, porém a progressão da deterioração pode ser postergada em alguns pacientes, e a sobrevida média pode ser aumentada para 4 a 6 meses (Chamberlain, 2005). Dentre os tumores sólidos, o câncer de mama é o que apresenta melhor resposta. Séries antigas relatam uma sobrevida mediana de 6 meses e uma sobrevida em um ano de 11-25% (Wasserstrom et al., 1982). Numerosos fatores prognósticos e preditivos já foram descritos (idade, sexo, duração dos sintomas, aumento de proteína, etc.), porém a maioria é controversa. Entretanto responderão pior ao tratamento os pacientes com performance status ruim, múltiplos déficits neurológicos, doença volumosa em SNC, encefalopatia carcinomatosa e obstrução do fluxo liquorico (Altudang et al., 2007; Wasserstrom et al., 1982).

Em estudo retrospectivo com 91 pacientes com câncer de mama e CM, foram destacados 4 fatores prognósticos independentes: PS 3 ou 4, aumento do marcador Cyfra 21-1 no LCR, receptores hormonais negativos e mais de 3 linhas prévias de quimioterapia para doença metastática (Gauthier et al., 2010). Dois scores prognósticos derivam deste estudo: o score completo incluindo os 4 fatores, e o score simplificado, que não incluiu a dosagem liquorica de Cyfra 21-1. Ambos classificam os pacientes em 3 grupos de prognóstico: bom, intermediário e ruim; com sobrevida global de 12, 4 e 2 meses, respectivamente. O score simplificado não pode ser específico para CM pois baseia-se em fatores prognósticos validados em outros sítios metastáticos. Apesar da importância clínica, ambos os scores necessitam de validação futura e poderão ser usados na estratificação de risco dos pacientes em estudos vindouros. Pacientes com doença metastática agressiva e com má resposta ao tratamento sistêmico tem claramente pior resposta ao tratamento para CM.

■ CONCLUSÃO

A incidência de carcinomatose meníngea em pacientes com tumores sólidos vem crescendo como resultado do aumento da sobrevida dos pacientes com câncer. A CM é uma complicação catastrófica e de difícil manejo para oncologistas e pacientes. Há um consenso de que o câncer de mama responde melhor à QT que o câncer de pulmão não pequenas células e melanoma, e a sobrevida provavelmente é diferente.

Novas drogas vêm sendo estudadas, algumas com resultados promissores como trastuzumabe e erlotinibe.

Avanços também vem sendo registrados nos métodos de diagnóstico e seguimento.

Não há consenso sobre o tratamento, e novos estudos são necessários para aumentar a eficácia, definir a melhor combinação terapêutica e auxiliar na avaliação prognóstica. Entretanto, o diagnóstico e tratamento precoces da CM pode prevenir a progressão do dano neurológico, sendo adequada uma analogia com o quadro de síndrome de compressão medular.

■ REFERÊNCIAS

1. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 443-52.
2. Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis. *J ClinOncol* 2005; 23: 3605-13.
3. Altudang K, Bondy ML, Mirza NQ, Kau SW, BroglioK, Hortobagyi GN et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer with central nervous system metastasis. *Cancer* 2007; 110: 2640-7.
4. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: Experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759 -72.
5. Chamberlain MC. Neoplastic Meningitis. *The Oncologist* 2008; 13: 967-7.
6. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-75.
7. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998;38:245-52
8. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, LekosA et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: Minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82:733-9.
9. Rogers LR, Duchesneau PM, Nunez C et al. Comparison of cisternal and lumbar CSF examination in leptomeningeal metastasis. *Neurology* 1992;42:1239 -41
10. Chamberlain MC, Kormanik PA, Glantz MJ, Fishleder AJ, Weick JK, Bauer LJ. A comparison between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid cytology in adult patients with leptomeningeal metastases. *Neurooncol* 2001;3:42- 5.
11. Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: Usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173-5.
12. Hovestadt A, Henzen-Logmans SC, Vecht CJ. Immunohistochemical analysis of the cerebrospinal fluid for carcinomatous and lymphomatousleptomeningitis. *Br J Cancer* 1990;62:653- 4.
13. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995; 38:51-7.
14. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40:435- 8.
15. Glantz MJ, Hall WA, Cole BF, Chozick BS, Shannon CM, Wahlberg L et al. Diagnosis, management, and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995;75:2919 -31.
16. Roelcke U, Leenders KL. PET in neuro-oncology. *J Cancer Res ClinOncol* 2001; 127:2.
17. Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM. The imaging and neuropathological effects of Bevacizumab in patients with leptomeningealcarcinomatosis. *J Neurooncol* 2010; 96: 375.
18. Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of coexistent bulky metastatic central nervous system disease

- in patients with leptomeningeal metastases. *Arch Neurol* 1997;54:1364-8.
19. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, Phuphanich S, Recht L, Swinnen LJ. 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.
 20. Bokstein F, Lassos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: A comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998; 82: 1756-63.
 21. Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: A randomized study. *Eu J Cancer* 2004; 40: 2726-33.
 22. Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Heimans JJ, van der Sande JJ, Aaronson NK et al. High-dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: Is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998; 16: 1561-7.
 23. Rogers LR, Remer SE, Tekwani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. *Neurooncol* 2004; 6:63-4.
 24. Giglio P, Tremont-Lukats JW, Groves MD. Response of neoplastic meningitis from solid tumors to oral capecitabine. *J Neurooncol* 2003;65:167-72.
 25. Tham YL, Hinckley L, The BS, Elledge R. Long-term clinical response in leptomeningeal metastases from breast cancer treated with capecitabine monotherapy: A case report. *Clin Breast Cancer* 2006; 7:164-6
 26. Boogerd W, Dorresteyn LDA, van der Sande JJ, Gast GC, Brunning PF. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2000; 55:117-9.
 27. Oliveira M, Braga S, Passos JL, Fonseca R, Oliveira J. Complete response in HER2+ leptomeningeal carcinomatosis from breast cancer with intrathecal trastuzumab. *Breast Can Res Treat* 2011; 127: 841-4.
 28. Blaney SM, Poplack DG. New cytotoxic drugs for intrathecal administration. *J Neurooncol* 1998; 38: 219-23.
 29. Samson JH, Archer GE, Villavicencio AT, McLendon RE, Friedman AH, Bishop WR et al. Treatment of neoplastic meningitis with intrathecal temozolomide. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1183-8.
 30. Herrlinger U, Weller M, Schabet M. New aspects of immunotherapy for leptomeningeal. *J Neuro-oncol* 1998; 38: 223-39
 31. Beaucesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010; 11: 871-9.
 32. Wagner M., Besse B., Balleyguier C, Soria JC. Leptomeningeal and Medullary Response to Second-Line Erlotinib in Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2008; 5: 677-9.
 33. Katayama T., Shimizu J., Suda K, Onozato R, Fukui T, Ito S et al. Efficacy of Erlotinib For Brain and Leptomeningeal Metastases in Patients with Lung Adenocarcinoma Who Showed Initial Good Response to Gefitinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2009; 4: 1415-8.
 34. Gauthier H., Guilhaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2183-7.