

Fluktuierende Verwirrtheit unter Chemotherapie bei metastasierendem Magenkarzinom

Eva Balmer^a, Silvia Hofer^a, Stefan Beck^b, Christian Ludwig^a

St. Claraspital Basel:


^a Medizinische Abteilung, ^b Radiologische Abteilung

Fluctuating confusion in a patient with gastric cancer treated by chemotherapy

Summary

A 39-year-old female patient with metastasizing gastric cancer responding well to chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil presented with severe headache, persistent nausea and vomiting and fluctuating consciousness. Metabolic reasons for encephalopathy were ruled out. Analysis of cerebrospinal fluid failed to reveal malignant cells but the tumour marker CEA was markedly increased while serum CEA was low. MRI scan of the head finally demonstrated leptomeningeal carcinomatosis. The CEA titre in cerebrospinal fluid is a reliable marker which supports the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis.

Fallbeschreibung

Eine 39-jährige Patientin musste wegen heftiger Kopfschmerzen, andauernder Nausea und rezidivierendem Erbrechen ohne zirkadianen Rhythmus notfallmässig hospitalisiert werden. Zweieinhalb Monate früher war wegen Schmerzen im Oberbauch eine endoskopische Abklärung des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt worden. Die Biopsien aus entzündlich veränderten Arealen von Ösophagus und Magen ergaben ein wenig differenziertes Adenokarzinom, vereinbar mit einem Magenkarzinom vom intestinalen Typus nach Laurén. Beim Staging zeigte sich eine Wandverdickung im Bereich der Kardia mit extraluminalem Tumoranteil, vergrösserten axillären, hilären mediastinalen sowie retroperitonealen Lymphknoten. Ferner waren diskrete Pleuraergüsse, wenig Aszites und eine flächige Auflagerung in der linksseitigen parakolischen Rinne feststellbar. Klinisch konnten linksseitig vergrösserte derbe axilläre und supraklavikuläre Lymphknoten palpirt werden. Zusammenfassend lag eine metastasierende, inoperable Tumorsituation vor. Die Tumormarker CEA und CA 19-9 waren erhöht (Tab. 1 )

Unter palliativer Chemotherapie mit einer Dreierkombination (Docetaxel und Cisplatin [Tag 1], 5-Fluorouracil [Tage 1–21]) waren die initial vergrösserten Lymphknoten und die beiden Tumormarker regredient (Tab. 1). In der Computertomographie nach dem zweiten Chemotherapie-durchgang zeigte sich eine eindruckliche Volumenabnahme des Tumors im Bereich der Kardia sowie der vergrösserten Lymphknoten. Die karzinosuspekten Infiltrationen in der parakolischen linksseitigen Rinne, die Pleuraergüsse und der Aszites waren nicht mehr nachweisbar.

Die oben erwähnte notfallmässige Hospitalisation erfolgte an Tag 20 des dritten Chemotherapie-durchgangs. Am folgenden Tag trat akut eine fluktuierende qualitative Bewusstseinsstörung auf. Die Patientin war intermittierend verwirrt und motorisch unruhig.

Laborchemisch zeigten sich weder pathologische Elektrolytkonzentrationen noch Störungen des Glukosestoffwechsels oder der Leber- oder Nierenfunktionen. Der Hydratationszustand war ausgeglichen, ein infektiöses Geschehen konnte ausgeschlossen werden.

In der weiteren Differentialdiagnose dachten wir an eine medikamentös-toxische oder eine tumorbedingte Komplikation. Wir setzten die laufende 5-Fluorouracil-Dauerinfusion umgehend ab, da in diesem Zusammenhang eine toxische Enzephalopathie auftreten kann. Auch unter der Behandlung mit Cisplatin sind schon – wenn auch selten – Enzephalopathien beschrieben worden. Die Neurotoxizität von Docetaxel scheint sich auf das periphere Nervensystem zu beschränken, aufgrund der sehr hohen Plasmaproteinbindung, der Molekülgrösse sowie der raschen hepatischen Metabolisierung findet wahrscheinlich kaum eine Penetration ins ZNS statt.

Das klinische Bild einer Enzephalopathie persistierte trotz Sistieren der 5-Fluorouracil-Dauerinfusion. Zur Abklärung bezüglich einer leptomeningealen Karzinomatose führten wir eine Computertomographie des Neurokraniums nativ und mit Kontrastmittel durch. Diese war unauffällig, so dass zur weiteren Diagnostik eine Lumbalpunktion erfolgte. In der Liquoruntersuchung fand sich eine Erhöhung der Zellzahl, jedoch ohne

Tabelle 1. Tumormarker im Verlauf.

Datum	vor CT*	nach 1. CT-DG**	nach 2. CT-DG	nach 3. CT-DG	Liquor ⁺
CEA (µg/L)	108,3	140	48,2	26,3	1008
CA 19-9 (U/ml)	4236	1191	525,1	1229	

* Chemotherapie, ** Chemotherapiedurchgang

⁺ Nach 3. CT-DG

Nachweis maligner Zellen. Daneben war der Totalproteinwert erhöht und der Glukosespiegel reduziert. Diese Befunde lassen sich mit einer leptomeningealen Karzinomatose vereinbaren, sind jedoch nicht spezifisch [1]. Die Borrelienserologie war wie auch die PCR für beide Typen des Herpes-simplex-Virus negativ, und in der Kultur konnte kein Bakterienwachstum festgestellt werden. Hingegen fand sich ein überraschend hoher CEA-Titer von 1008 µg/L. Dieser war im Vergleich zum CEA-Wert im Serum 38mal höher (Tab. 1). Diese Befundkonstellation spricht für eine CEA-Produktion durch maligne Zellen im zerebrospinalen Raum und gegen eine alleinige Diffusion durch die Bluthirnschranke. Der leptomeningeale Befall konnte weitere acht Tage später in der Magnetresonanztomographie im Bereich des Kleinhirns lokalisiert werden (Abb. 1 [6]).

Der Zustand der Patientin verschlechterte sich rapide und sie verstarb innert weniger Wochen.

Diskussion

Ein leptomeningealer Befall findet sich lediglich bei <5% der soliden Tumoren, und tritt bei Magenkarzinomen noch seltener auf. In Asien, wo die Inzidenz des Magenkarzinoms höher ist, zeigte eine Untersuchung von Lee et al. eine Prävalenz von 0,17% für eine leptomeningeale Karzinomatose [2]. Die Mehrheit der Patienten befand sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Die häufigsten klinischen Symptome waren Kopfschmerzen, oft begleitet von Übelkeit und Erbrechen, sowie Bewusstseinsstörungen. Die Latenz vom Auftreten neurologischer Symptome bis zur Diagnose der leptomeningealen Karzinomatose betrug median 31 Tage (1–104 Tage). Die durchschnittliche Überlebensdauer nach der Diagnosestellung der leptomeningealen Karzinomatose wurde mit vier Wochen (3–39 Wochen) angegeben.

Die Diagnose der leptomeningealen Karzinomatose wird aufgrund der Klinik vermutet und neuroradiologisch oder durch die Liquorzytologie bestätigt. Der Liquor der ersten Lumbalpunktion ist zytologisch nur bei ungefähr 50% positiv, und auch bei wiederholter Punktion findet sich lediglich bei etwa 10% eine persistierend negative Zytologie [1]. Die Messung des CEA im Liquor ist technisch einfach und schnell

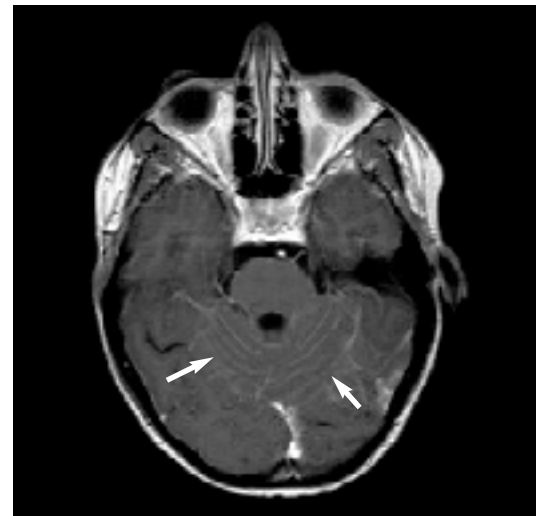


Abbildung 1.

Axiales MRI-Bild T1-gewichtet nach Gadolinium: leptomeningeale Karzinomatose im Bereich der Kleinhirnrindungen (Pfeile).

durchführbar. Bei negativer Liquorzytologie kann ein deutlich erhöhter Liquor-CEA-Titer die klinische Diagnose stützen [1, 3, 4]. Bei CEA-produzierenden Tumoren findet sich bei leptomeningealem Befall bedingt durch eine lokale Produktion häufig eine hohe CEA-Konzentration im Liquor. Der Quotient CEA Liquor/Serum ist dann >1 [5]. Falls bei Verdacht auf eine leptomeningeale Karzinomatose eine MRI-Untersuchung nicht innert nützlicher Frist zur Verfügung steht oder das Resultat keine Rückschlüsse zulässt, kann die Bestimmung der CEA-Konzentration im Liquor diagnostisch hilfreich sein.

Zusammenfassung

Die Lumbalpunktion ist, insbesondere im Vergleich zur Magnetresonanztomographie, eine einfache und in jedem Spital durchführbare Untersuchung. Neben der zytologischen Aufarbeitung ist die Bestimmung von Tumormarkern (CEA, Alphafetoprotein, Beta-HCG) sinnvoll. Die klinische Verdachtsdiagnose einer leptomeningealen Karzinomatose kann bei negativer Liquorzytologie durch einen deutlich erhöhten Tumormarker im Liquor gestützt werden.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Christian Ludwig
St. Claraspital
Kleinriehenstrasse 30
Postfach
CH-4016 Basel
christian.ludwig@claraspital.ch

Literatur

- Grossmann SA, Michael JK. Leptomeningeale carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999;25:103–19.
- Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol* 2004;66:167–74.
- Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis. Usefulness of CSF biochemical marker. *Neurology* 1998;50:1173–5.
- Klee GG, Tallmann RD, Goellner JR, Yanagihara T. Elevation of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid among patients with meningeal carcinomatosis. *Mayo Clin Proc* 1986;61:9–13.
- Jacobi C, Reiber H, Felgenhauer K. The clinical relevance of locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid. *J Neurol* 1986;233:358–61.