

# Leptomeningeal metastazı olan kanserli hastalar: Olgu sunumu

## Patients with leptomeningeal metastases: case reports

Yasemin BENDERLİ CİHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Kayseri

Leptomeningeal metastaz (LM), birçok sistemik tümörün nörolojik bir komplikasyonu olup, leptomeninks ve subaraknoid alanların malign hücreler tarafından infiltre edilmesidir. Sistemik kanserlerin %20-40'ında beyin metastazı görülmesine rağmen LM nadir görülür. Solid tümörlerde %5-8, Hodgkin dışı lenfomalarda %5-29 ve lösemilerde %11-70 oranında görülür. Meme, akciğer, prostat, lenfoma, lösemi ve malign melanom leptomeninks en çok tutan kanserlerdir. Tanı anında hastaların sistemik hastalıkları çoğunlukla ileri evrede veya tedaviye refrakter durumdadır. Tanı, manyetik rezonans görüntüleme kraniyum ve medulla spinalisde subaraknoid nodüllerin gösterilmesi ve beyin omurilik sıvısı sitolojisi ile konulur. Ortalama yaşam süresi 4-6 aydır. Hastalara çoğunlukla palyatif tedavi önerilir. Bu yazıda, leptomeningeal metastazı olan lenfoma, meme ve prostat kanser tanılı dört olgu sunuldu ve literatür eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar sözcükler:** Lenfoma; leptomeningeal metastases; meme kanseri; prostat kanseri.

Leptomeningeal metastasis (LM) is characterized by invasion of the leptomeninges and subarachnoid space by neoplastic cells. Although brain metastases are seen in 20-40% of systemic cancer patients, leptomeningeal infiltration is rare and interesting. LM occurs in approximately 5-11% of patients with solid tumors. Most of these tumors originate from breast, lung, and prostate cancer, melanoma, lymphoma, and leukemia. Magnetic resonance imaging may be diagnostic when subarachnoid nodules can be demonstrated in the head or spine. The diagnosis is most commonly made by the cerebrospinal fluid cytology. Treatment of LM is currently palliative for most patients. Median survive is 4-6 months. In this paper, we discuss four cases with LM sourced from lymphoma and breast and prostate cancer, and we review the related literature.

**Key words:** Lymphoma; leptomeningeal metastases; breast cancer; prostate cancer.

Sistemik kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı gelişmektedir. Bununla birlikte leptomeningeal metastazlar (LM) daha az görülmektedir. LM en sık akciğer, meme, melanom ve gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Bunun yanı sıra Hodgkin dışı lenfomalarda ve lösemilerde de görülebilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ve hastaların bu teknolojilere kolay ulaşabilmesi ile primer tümörün tanısı erken konulabilmekte, tedavi sonrası sağkalım sürelerinin

deki artışa bağlı olarak LM görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır.<sup>[3]</sup> Sistemik kanseri olan hastaların %5-11'inde ilk belirti olarak görülebilmektedir. Nöroradyolojik incelemeler beyin-omurilik sıvısı incelemeleri ile desteklenirse LM daha erken saptanabilir.<sup>[1-4]</sup> LM, kanserli hastaların nörolojik fonksiyonlarında ve becerilerinde ciddi bozulmalara yol açabilmektedir. Leptomeningeal hastalığın bulunması kötü prognoza işaret eder. Bu hastalara palyatif tedavi uygulanmaktadır.

İletişim (Correspondence): Dr. Yasemin BENDERLİ CİHAN. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Kocasinan, Kayseri, Turkey.  
Tel: +90 - 352 - 336 88 84 / 1800 e-posta (e-mail): cihany@erciyes.edu.tr

Bu yazıda, LM'si olan meme, prostat ve lenfomalı dört olgu sunuldu. İlgili yayınlar, LM sıklığı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları açısından tartışıldı.

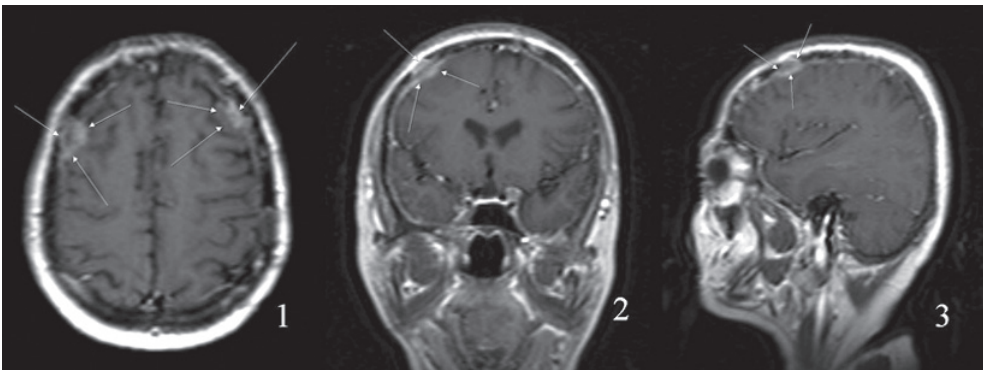
### OLGU SUNUMU

**Olgu 1-** Genel cerrahi polikliniğine 1995 yılında başvuran 42 yaşında kadın hastaya sol modifiye mastektomi sonrası evre 3A, invaziv duktal karsinom tanısı konuldu. Hastaya 6 kür CMF (Siklofosamid-Metotraksat-Fluorourasil) kemoterapisi ve arkasından göğüs cidarı ve periferik lenfatiklerine 50 Gy radyoterapi verildi. Hormon reseptörü pozitif olan hastaya tamoksifen başlanarak takibe alındı. Rutin takiplerinde herhangi bir problem saptanmadı. 2004 yılında bel ağrısı nedeniyle çekilen kemik sintigrafisinde ve lomber manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kemik metastazları saptandı. Diğer tetkikleri normal gelen hastaya T11-L4 bölgesi ve pelvis bölgesine 30 Gy radyoterapi verildi. Aylık zoledronik asit ve tekrar hormonoterapi başlandı. 2005 yılında vücudunun sol yarısında bir haftadır var olan güçsüzlük şikâyeti ile başvuran hastanın çekilen kraniyal MRG'sinde sağ parietalde leptomeningeal infiltrasyon varlığı saptandı (Şekil 1). Hastanın vertebral MRG'sinde yaygın kemik metastazı görüldü. Beyin omurilik sıvı (BOS) incelemesinde malign hücre infiltrasyonu saptanan hastaya total kraniale ve tutulan kemiklere 30 Gy radyoterapi, arkasından kemoterapi planlandı. 6 kür kemoterapi sonrası hasta stabil olarak değerlendirildi ve letrozol başlandı. 2.5 yıldan sonra tekrar progresyon gelişmesi üzerine kemoterapi planlandı. Hasta LM tanısı konulduktan

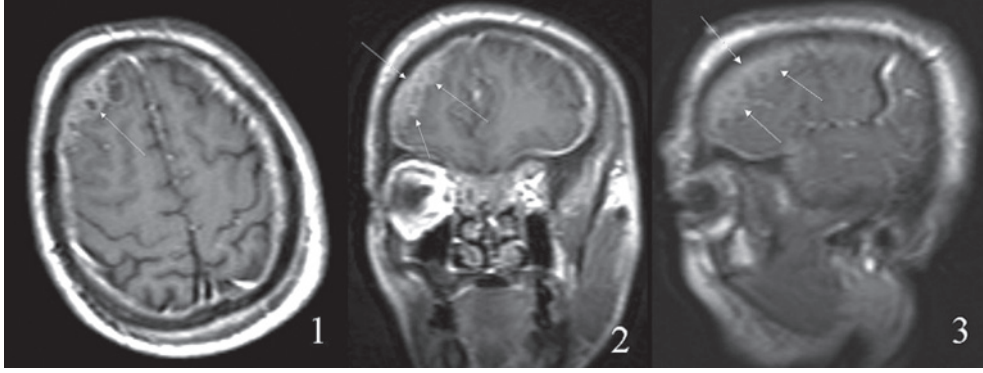
34 ay sonra yaygın hastalık nedeniyle kaybedildi.

**Olgu 2-** Elli dört yaşında erkek hastaya Aralık 2006'da prostat adenokanser, gleason 3+4 tanısı konuldu. Hormonoterapi başlanan hasta takibe alındı. Mayıs 2007 tarihinde kemik sintigrafisinde, kemiklerinde metastaz tespit edildi. Tutulan kemiklere yönelik 30 Gy radyoterapi verildi ve aylık zoledronik asit başlandı. Mayıs 2008 tarihinde 15 gündür olan bacaklarda güçsüzlük, idrar yapamama, bel ve her iki bacak ağrısı şikâyetiyle beyin cerrahi polikliniğine başvurduğu öğrenildi. Lomber vertebral MRG'de yaygın sklerotik metastaz; kontrast madde sonrasında epidural yumuşak doku görünümünde diffüz kontrast tutulumun olduğu rapor edildi. L2 bölgesine dekompresif cerrahi yapıldı ve lumbal bölgeye radyoterapi verildi. Temmuz 2008'de, yaklaşık 10 gündür olan baş ağrısı, bulantı, kusma ve bacaklarda güçsüzlük şikâyeti ile başvurdu. Çekilen kraniyal MRG'de leptomeningeal tutulum tespit edildi. Kraniale yönelik palyatif radyoterapi başlandı (Şekil 2). Tedavinin üçüncü gününde genel durumu bozulan hasta kaybedildi.

**Olgu 3-** Elli sekiz yaşında erkek hastaya, Şubat 2002'de prostat adenokanser, gleason 3+5 tanısı konuldu. Bilateral skrotal orşiektomi sonrası hormonoterapi tedavisi ile takibe alındı. Aralık 2006'da kemik metastazı gelişti. Tutulan kemiklerine yönelik 30 Gy radyoterapi ve aylık zoledronik asit başlandı. Aralık 2007 tarihinde hasta, bir haftadır var olan bacaklarda güçsüzlük, karıncalanma, ağrı şikâyeti ile başvurdu. Beyin MRG'sinde frontal lob lateral kesimde 4 cm'lik dural kalınlaşma tespit edildi (Şekil 3). Torakal ve lomber bilgisa-



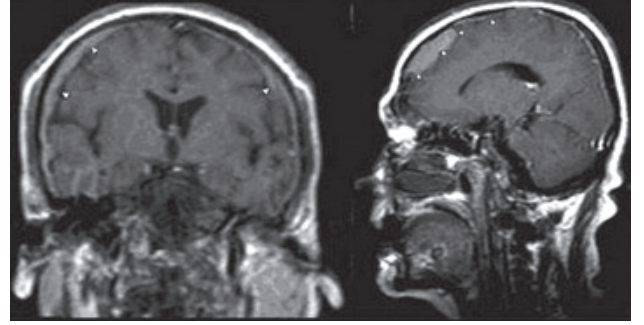
Şekil 1. Sırasıyla aksiyel, koronal ve sagittal postkontrast T1A MRG'de her iki frontalde yer yer nodülerite gösteren diffüz dural kalınlaşma ve dural kontrastlanma izlenmektedir (oklar).



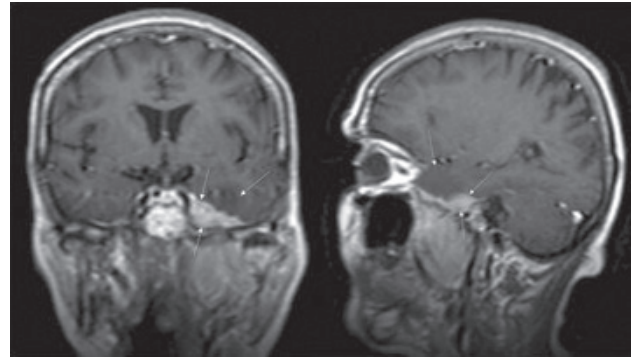
**Şekil 2.** Sırasıyla post kontrast T1A aksiyel, koronal, sagittal MRG’de tüm dural yüzeylerde difüz kalınlaşma ve kontrastlanma izlenmektedir. Dural kalınlaşma sağ frontal bölgede nodüler kitle formundadır. Ayrıca dural infiltrasyonun etmoid ve sfenoid sinüslere uzanımı izlenmektedir (oklar).

yarlı tomografi (BT) incelenmesinde yaygın sklerotik metastazlar rapor edildi. Kemik iliği biyopsisinde olgu, prostat kanserinin leptomeningeal metastaz olarak değerlendirildi. Operasyon düşünülmedi. Total kraniyale ve tutulan kemiklere 20 Gy radyoterapi verildi. Radyoterapi sonrası olguya dozetaksel kemoterapisi başlandı ve üçüncü küründe progresyon nedeniyle hasta kaybedildi.

**Olgu 4-** Kırk beş yaşında kadın hastaya, Mart 2007’de servikal lenf nodu biyopsisi ile nodüler sklerozan tip, Hodgkin lenfoma tanısı konuldu ve kemoterapi başlandı. Tedavisinin 3. küründe bir hafta önce başlayan ve sıklığı giderek artan baş ağrısı, ateş, terleme, bulantı, kusma, idrar inkontinansı, el ve ayaklarda kasılma şikâyetleri başladığı öğrenildi. Fizik muayenesinde her iki optik disk sınırları silik, sağ servikal bölgede en büyüğü 3x2 cm lenfadenopati, alt ekstremitelerde derin tendon refleksi kaybı ve hipoestezi mevcuttu. Tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri normaldi. Beyin MRG’sinde post kontrast koronal ve sagittal T1A görüntüde sol parafarengial alandan başlayıp intrakraniyal uzanımı olan, sol kavernöz sinüsü ve infratemporal fossayı dolduran komşu dural yüzeylerde kalınlaşma ve epidural kitle oluşturan, ekstra aksiyel lezyon olduğu rapor edildi (Şekil 4). Vertebra MRG’de T2, T3, T9, T10, TL2, L3, L4 vertebraalarında infiltrasyon ile görünüm izlendi. Lezyonlar leptomeningeal tutulum lehine yorumlandı. Radyoterapi alan hasta, tedavisinin 4. gününde kaybedildi.



**Şekil 3.** Post kontrast koronal T1A MRG’de duramaterde yer yer nodülerite gösteren difüz kalınlaşma ve kontrastlanma izlenmektedir (oklar). Post kontrast sagittal T1A MRG’de duramaterde yer yer nodülerite gösteren difüz kalınlaşma ve kontrast tutulumu izlenmektedir (oklar).



**Şekil 4.** Postkontrast koronal ve sagittal T1A MRG’de sol parafarengial alandan başlayıp intrakraniyal uzanımı olan, sol kavernöz sinüsü ve infratemporal fossayı dolduran komşu dural yüzeylerde kalınlaşma ve epidural kitle oluşturan, ekstra aksiyel lezyon izlenmektedir. Lezyon belirgin kontrastlanmakta ve komşu beyin parankimine infiltrasyon göstermektedir (oklar).

## TARTIŞMA

Meninksin malign hücre ile infiltrasyonu anlamına gelen LM, ilk kez 1870 yılında akciğer kanserli hastada tanımlanmıştır. Meninksin tutan hücreler lökemik hücrelerse, bu duruma meningeal lökemi; kanser hücreleri ise meningeal karsinomatöz adı verilir.<sup>[1,2]</sup> Kanser hastalarının sağkalım sürelerinin uzaması ve daha iyi tedavi seçeneklerinden dolayı LM tanısı koyma sıklığı artmıştır. Hematolojik kanserler dışında, solid kanserlerin ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. LM en sık akciğer ve meme kanserinde görülmesine rağmen prostat, melanom, multipl miyelom, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma ve lösemilerde de görülür.<sup>[1-6]</sup> Tümörlerde sağ kalımının artması ile orantılı olarak LM insidansı artmakta olup, kanserli hastalarda %5-11 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Primer neoplazinin tipi de LM gelişiminde önemlidir. Örneğin akut lenfoblastik lökemide merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisinin rutin olarak uygulanmadığı dönemlerde hastaların yarısından fazlasında meningeal lökemi gelişirken, günümüzde bu oran %5'lere inmiştir. LM genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Bazen de sistemik kanserin ilk belirtisini olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>[1-4]</sup>

Leptomeningeal yayılımda çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. Bunlar doğrudan, sinir, iyatrojenik, koroid pleksustan kaçış ve hematojen yolla yayılım şekillerinde olmaktadır. LM'de en çok hematojen yolla yayılım görülmektedir.<sup>[7]</sup>

LM, genellikle multifokal nörolojik semptom ve bulgular verir. BOS dolanımını bozarak kafa içi basınç artışı sendromuna yol açar; damarların parenkim içine girdiği Virchow-Robin aralıklarını izleyerek parenkim invazyonu yapar ve epileptik nöbetlere veya genel bir ansefalopati tablosuna yol açar. Bütün bunlara bağlı olarak hastalarda baş ağrısı, yürüyüş bozukluğu, bulantı, kusma, mental değişiklikler, psikomotor yavaşlama ve konvülsiyon gibi özgün olmayan belirtiler de görülür. Multifokal nörolojik bulgular arasında kranial sinir tutulumuna ait bulgular, radiküler ağrı ve asimetrik refleks kaybı, piramidal bulgular, seyrek olarak meningeal irritasyon bulguları saptanabilir. Ayrıca infratentorial tutulum varlığında 3., 5., 7. ve 8. kranial sinir paralizileri tanımlanmaktadır.<sup>[3,4,5,7-9]</sup>

LM, çoğunlukla MSS bulguları 20 günlük latent bir dönemden sonra ortaya çıkar. Bazı hastalarda minimal semptom varken herhangi bir patolojik fiziksel muayene bulgusu saptanamayabilir.<sup>[8]</sup> Bizim hastalarımızda da semptomlar kısa sürede başlamış (7-15 gün) ve giderek şikâyetlerinin arttığı belirlenmiştir. İlk semptomları bulantı, kusma ve baş ağrısı şikâyetleri olmuştur. Bunu idrar inkontinansı, bacaklarda güçsüzlük şikâyetleri takip etmiştir. Bu bulgular beyinde metastaz veya yer kaplayıcı lezyonların olabileceğini açıklamaktadır.

Tanısal yaklaşımda *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) önerileri doğrultusunda, beyin ve spinal alan MRG ile görüntülenmeli, takiben serebrospinal sıvı tetkikleri (basınç ölçümü, hücre sayımı, protein ve şeker düzeyi ölçümü, sitolojik inceleme) yapılmalıdır.<sup>[3,6]</sup> Gadoliniumlu MRG görüntüleme ve BT görüntüleme, sitolojik incelemeye göre daha sensitif olmakla beraber spesifik değildir. Nörolojik bulguları olan bir kanser hastasında BOS incelemesinden önce yer kaplayan bir kitleyi dışlamak için kranial ve spinal MRG yapılmalıdır.<sup>[10,11]</sup> MRG sırasında kontrast madde verilirse meninkslerde dağınık lineer veya nodüler kontrast tutulumu gözlenebilir. Plak benzeri ve nodüler tutulum solid tümörlerle daha sık görülürken, yaygın kalınlaşma şeklindeki tutulum özellikle lenfoma ve lösemilere görülmektedir. Meningeal tutulum tanısı BOS incelemesinde malign hücre görülmesi ile yapılır. Bunların dışında BOS'ta tümör marker'leri de özellikle primer tümör hakkında ipucu vermesi bakımından yararlı olabilir.<sup>[3,10,11]</sup> Olgularımız hepsine kranial ve spinal MRG yapılmıştır. Olgu 3 ve olgu 4 dışında diğer olgularda sadece kranialde LM saptanmıştır. Olgu 1 ve olgu 3'de hastaların genel durumunun iyi olmasından, BOS sitolojik inceleme yapılmış ve BOS'ta tümör hücreleri görülmüştür. Olgu 2 ve olgu 4'te ise genel durumlarının bozuk olmasından dolayı sadece MRG tetkiki yapılmış ve palyatif radyoterapi başlanmıştır.

LM, tedavisi çoğunlukla palyatiftir. Tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam beklentisi tedavi edilmeyen olgularda 6 hafta, tedavi edilen olgularda ise 4-6 ay kadar kısa bir dönemdir. Lösemi, lenfoma ve meme kanseri kaynaklı leptomeninge-

al tutulumlu hastaların küçük bölümü, tedaviyle 1-2 yıl yaşayabilmektedir. Tedavide en önemli hedef nörolojik bulguların kontrolü ve ilerlemesinin önlenmesidir. Tedavi, hastanın durumu, hastalığın yaygınlığı ve hastalığın tipine göre değişebilmektedir. Tedavide nörolojik semptomların düzeltilmesi ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması, başlangıç tedavidir. Kanser tedavisinin yanı sıra steroidler, antikonvülzanlar, radyoterapi, analjezikler ve rileycek tedavi seçenekleridir.<sup>[1,2,4,7]</sup>

Kemoterapiye duyarlı olmaları nedeniyle lenfoma ve lösemi grubunda LM'li hastaların prognozu solid tümörlere göre daha iyidir. Ancak ne şekilde tedavi edilirse edilsin, solid tümöre bağlı LM'li hastalarda prognoz oldukça kötüdür.<sup>[1,2]</sup> Olgu 1'de radyoterapi sonrası semptomların hızla iyileşmesi ve verilen kemoterapiden sonra uzun süre stabil seyretmesinden dolayı sağkalım uzun seyretmiştir. Ayrıca hormonoterapinin de sağkalıma katkısı olmuştur. Solid tümörlerde bu durum pek görülmemektedir. Olgu 2 ve olgu 4 ise semptomların hızlı seyretmesinden dolayı hastalar kısa sürede hayatını kaybetmiştir. Ayrıca olgu 4'te parenkimde de tutulum mevcuttu. Kraniyal ve spinal tutulumu olan olgularda öncelikle kortizon ile birlikte kraniyale radyoterapi planlanmıştır. Lenfomalarda LM seyrininin daha iyi olduğu söylenmesine rağmen olgumuzun lenfomasının yaygın olması nedeniyle kısa sürede kaybedilmiştir.

## SONUÇ

LM, kanserli hastalarda prognozu kötü olan komplikasyonlardan biridir. Kanserli hastalarda tek bir nörolojik semptom dahi olsa LM akla gelmeli ve hızlı bir şekilde BOS sitolojisine bakılıp, spinal ışınlama uygulanmalıdır. Literatürde bildirilen spinal ışınlama sonrası nörolojik semptomları tamamen kaybolan olgular oldukça ümit vericidir. Erken tanı ve uygun tedavi ile semptomlarda

düzelme ve hastanın yaşam kalitesinde artış sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003;21(1):25-66.
2. Pfeffer MR, Wygoda M, Siegal T. Leptomeningeal metastases-treatment results in 98 consecutive patients. *Isr J Med Sci* 1988;24(9-10):611-8.
3. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40(3 Pt 1):435-8.
4. Chua JJ, Tan PK, Seow WT. Leptomeningeal metastasis with urological presentation. *Singapore Med J* 1997;38(6):266-7.
5. Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67(6):1685-95.
6. Galassi G, Zonari P, Artusi T, Carpeggiani P, Bonaccorsi G, Mavilla L, et al. Leptomeningeal carcinomatosis presenting as progressive multineuritis: clinical, pathologic, and MRI study. *Clin Neuropathol* 1996;15(3):159-62.
7. Ozdogan M, Samur M, Bozcuk HS, Sagtas E, Yildiz M, Artac M, et al. Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(5):229-31.
8. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53(7):626-32.
9. Boogerd W, Hart AA, van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991;67(6):1685-95.
10. Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, et al. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999;54(11):765-71.
11. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38(1):51-7.