

# Meningeal Karsinomatosisli Bir Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Olgusu

Zeynep TOPU\*, İsmail SAVAS\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Akciğer kanseri sonucunda gelişen beyin metastazı hastalığın kötü prognozuna işaret eder. Beyin, sık olarak gözlenen metastatik bir organ olup; metastazların %80'ini sıklık sırasına göre akciğer, meme, deri, böbrek, gastrointestinal sistem oluşturur. Akciğer kansellerinden özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nin santral sinir sistemi metastaz oranı yüksek olup, mortalitesi oldukça fazladır. Beyinde değişik yerleşimli metastazlar olmakla birlikte, leptomeningeal tutulum ilginç ve az görülen bir tutulum şeklidir. Bu makalede KHAK'ın leptomeningeal tutulumunu nedeniyle tanıdan yedi ay sonra kaybedilen bir olgu sunulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Meningeal karsinomatosis, küçük hücreli akciğer kanseri, prognoz.

## SUMMARY

### A Patient with Meningeal Carcinomatosis and Small Cell Lung Cancer

Cranial methastase because of lung cancer shows the poor prognose. Cranial methastase is common: In order lung, breast, skin, kidney, gastrointestinal system cancer is the 80% of the cause of methastase. Cranial methastases are common in lung cancer especially in small cell lung cancer. Cranial methastase can be seen in different location but leptomeningeal infiltration is rare and interesting. Because of this we will describe a case which has been death seven months after diagnose because leptomeningeal infiltration of small cell lung cancer.

**Key Words:** Meningeal carcinomatosis, small cell lung cancer, prognose.

## OLGU SUNUMU

Kırkdokuz yaşında erkek hasta baş ağrısı ve kusma şikayetleriyle hastaneye yatırıldı. Yedi ay önce ileus nedeniyle operasyon planlanan hasta operasyon öncesi çekilen akciğer grafisinde sağ

akciğer üst lobda şüpheli lezyon görülmesi nedeniyle bölümümüze sevk edilmişti. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde; sağ akciğer üst lob apikal bölgede 12 mm olarak ölçülen düzensiz kontürlü nodül izlenmekteydi. Sağ paratrakeal

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Zeynep TOPU, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Cebeci, ANKARA - TÜRKİYE

bölgede sağ ana bronş ve sağ üst lob bronşları çevresinde büyümüş ve birleşme gösteren lenf nodları vardı. Aortikopulmoner pencerede ve subkarinal bölgede de büyümüş lenf nodları görülmekteydi.

Yapılan bronkoskopide sağ üst lob ayırım karinasında genişleme, apikal segmentte dıştan bası ile tama yakın daralma ve mukozada düzensizlik gözlemlendi. Sağ paratrakeal, transtrakeal iğne aspirasyonu, sağ üst lob ayırım karinası ve apikal segmentten biyopsi, bronş lavajı alındı. Bronş mukoza biyopsisi lenfatik damarlarda tümör trombusu bulunduran bronş mukozası; transtrakeal iğne aspirasyonu ise küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile uyumlu olarak raporlandı.

Uzak metastaz taramalarında abdominal ve kranial BT'ler normal olarak raporlanmıştı. Tüm vücut kemik sintigrafisi normaldi. KHAK sınırlı hastalık olarak kabul edilen hastaya sisplatin + etoposid kemoterapi (KT)'si planlandı. Üçüncü KT sonrası çekilen kontrol akciğer tomografisinde paratrakeal, subkarinal, sağ hiler lenf nodlarında anlamlı gerileme vardı, ancak sağ akciğer apeksindeki düzensiz kontürlü nodülün boyutlarında anlamlı fark yoktu. Hastanın KT protokolüne devam edilirken, aynı zamanda akciğer ön arka alanlara eksternal radyoterapi (RT) tedavisi uygulandı. RT + altı kür KT sonrası çekilen kontrol akciğer tomografisinde sağ apekteki lezyonda minimal boyut azalması olmuştu. Lenf nodlarında bir miktar boyut azalması gözlenmişti. Hasta bir hafta sonra baş ağrısı ve bulantı şikayetiyle geldi. Fizik muayenesinde bilateral abduzens paralizisini düşündüren içe şaşılık mevcut idi. Diğer nörolojik muayenede özellik yoktu. Laboratuvar incelemede hemoglobin 14.1 g/dL, hematokrit %41, eritrosit 4000/mm<sup>3</sup>, lökosit 12.000/mm<sup>3</sup>, trombosit 216.000/mm<sup>3</sup>, sedimentasyon 40 mm/saat olarak bulundu. Diğer biyokimyasal parametreler normal idi. PA akciğer grafisinde sağ apekte sınırları düzensiz kitlesel görünüm ve sol hiler dolgunluk mevcuttu. Beyin BT'sinde anormal bir görüntü izlenmedi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sağ eksternal kapsülde milimetrik boyutlarda nonspesifik iskemik-gliotik alan dışında patoloji yoktu. Bu arada hasta bir kez miyoklonik kasılma geçirdi. Antiödem, antiepileptik, antihipertansif tedavisi başlanılan hastaya yapılan lomber

ponksiyonun sitolojik incelemesinde KHAK ile uyumlu malign hücreler görüldü. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın biyokimyasal incelemesinde protein, laktat dehidrogenaz (LDH), CEA değerleri artmış ve glikoz değeri azalmıştı.

Genel durumu giderek bozulan hasta antiepileptik tedaviye rağmen yaygınlaşan epileptik nöbetleri nedeniyle nöroloji servisine rekonsülte edildi. Antiepileptik tedavinin dozu artırıldı. Hasta hastaneye yatışının üçüncü gününde kaybedildi.

### TARTIŞMA

1994 yılı ve öncesi çalışmalarda KHAK'lı hastalarda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu oldukça sıktır ve özellikle leptomeningeal tutulumun etkili tedavisi yoktur görüşü hakimdi (1,2). Daha sonraki çalışmalarda KHAK'lı hastalarda intraserebral metastazın sanıldığından daha çok olduğu ancak intramedüller spinal kord metastazının oldukça nadir olduğu ve nörolojik semptomu olan KHAK'lı hastaların sadece %2'sinde saptandığı raporlanmıştır. SSS tutulumu %33 beyin, %6 leptomeninks, %1.5 spinal kord, %1.3 hipofiz olarak gösterilmiştir (3). KHAK'lı hastalarda meningeal karsinomatozis riskini en yüksek oranda veren literatürde KHAK'lı 526 hastada başlangıçta 60 (%11)'inde meningeal tutulum varken, üç yıl sonra sağ kalanlarda bu oran %25 olarak bildirilmiştir (4).

Meningeal tutulum riskini arttıran faktörler erkek cinsiyet, yaygın hastalık, karaciğer, kemik iliği, spinal kord ve beyin tutulumudur. Yapılan otopsislerde meningeal lenfoma ve lösemiye benzer tarzda Virsov Robin sahasının infiltrasyonu, leptomeninkslerin fokal veya difüz tutulumu meningeal karsinomatozis dışında primer SSS tutulumunda nadirdir (5,6).

Meningeal karsinomatoziste çoğunlukla SSS bulguları 20 günlük latent bir dönemden sonra ortaya çıkar. Bacak ağrısı, yürüyüş bozukluğu, baş ağrısı, bulantı, kusma tek başına meningeal karsinomatozis semptomu olabilir. Bazen hiçbir semptom olmaksızın ani şuur kaybıyla karşımıza çıkabilir. Meningeal karsinomatoziste en çok okülomotor fonksiyonlar etkilenir. Diplopi ve/veya oftalmopleji predominant olabilir veya başlangıç semptomu olabilir. Opsoklonus-miyoklo-

nus sendromlu meningeal karsinomatozis olgularını bildirilmiştir (5,6). Bizim hastamızda ilk semptom bulantı olup, bunu baş ağrısı, içe şaşılık, kasılma şikayetleri takip etmişti.

KHAK'lı hastalarda görme kaybı yüksek insidanslı olup, otoimmün retinopati ve/veya paraneoplastik retinopatiyle açıklanmaktadır. Literatürde meningeal karsinomatozis olsun veya olmasın KHAK'lı hastalarda altıncı sinir tutulumuna rastlanmamıştır (5-7).

KHAK'lı hastalarda kasılmalar SSS metastazı olmaksızın serebellar dejenerasyon ve/veya ensefalitten kaynaklanabilir ve genelde otoneurooftalmoplejik sendrom olarak bilinir. Genelde sebep anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma, anti-Ta, anti-Tr gibi otoneöronal protein ajanlarına verilmiş immünolojik cevap veya henüz bilinmeyen antijenlerle ilişkili immünolojik mekanizmalardır (6,7). Olgumuzda bu antikörler çalışılmamıştır.

MRG'nin meningeal tutulumu göstermesi açısından BT'ye üstünlüğü olmakla birlikte her ikisi de tamamen normal de olabilir. Meningeal karsinomatozisin asıl tanısı BOS'un sitolojik incelenmesi ve biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesidir. Üç kez yapılan lomber ponksiyonda malignansi için sitoloji negatif olan ve otopside spinal korda uzanım gösteren KHAK ile uyumlu tümör varlığı bir literatürde sunulmuştur. Ayrıca, meningeal karsinomatozisli hastaların BOS incelemesinde tanısız olmamakla birlikte protein, LDH, CEA, NSE değerleri artmış ve glikoz değeri azalmış olabilir. BOS'ta kalsitonin miktarının artışı SSS metastazı lehine yorumlanırken, bombesin artışı meningeal karsinomatozis lehine bir bulgudur (8). Olgumuzda BOS incelemesinde protein, LDH, CEA değerleri artmış ve glikoz değeri azalmıştı.

Meningeal karsinomatozis tedavisinde intratekal (metotreksat + sitozin arabinoz) ve/veya prednizolon ve spinal RT'dir. Son zamanlarda hedef tedaviyi intratekal immünotoksinler oluşturmaktadır (9). Profilaktik spinal kord ışınlamasına literatürde rastlanmamıştır. Profilaktik kranial ışınlama için sınırlı hastalığı olan ve KT'ye tam cevap veren hastalar tercih edilmektedir (7,10). Leptomeningeal tutulumu olanlarda ortalama yaşam süresi bir literatürde yedi hafta başka bir

literatürde ise 2-38 hafta olarak belirtilmiştir (4,11,12). Olgumuzda nörolojik semptomlar üç günlük olup, spinal ışınlama verilemeden hasta kaybedilmiştir.

Sonuç olarak; maligniteli hastalarda tek bir nörolojik semptom dahi olsa mortalite oranı çok yüksek olduğundan dolayı meningeal karsinomatozis akla getirilmeli ve hızlı bir şekilde BOS sitolojisi bakılıp spinal ışınlama uygulanmalıdır. Literatürde bildirilen spinal ışınlama sonrası nörolojik semptomları tamamen kaybolan olgular oldukça ümit vericidir.

## KAYNAKLAR

1. Tel N. Solunum sistemi. In: Cotron RS, Kumar V, Robbins SL (eds). *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 4<sup>th</sup> ed. Turkish: Gunes Bookshops, 1992: 385-487.
2. Myklebust AT, Godal A, Fodstad O. Targeted therapy with immunotoxins in a nude rat model for leptomeningeal growth of human small cell lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 2146-50.
3. Alexopoulos CG, Vaslamatsis M, Patilla E, Taranto L. Central nervous system involvement and the prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Oncologist* 1997; 2: 153-9.
4. Thirkill CE. Lung cancer-induced blindness. *Lung Cancer* 1996; 14: 253-64.
5. Rojas MI, Rene R, Graus F. Paraneoplastic syndromes in otoneuroophthalmology. *Rev Neurol* 2000; 31: 1206-12.
6. Dalmau J, Porta EJ. Paraneoplastic cerebral syndromes with oto-neuro-ophthalmologic manifestations. *Rev Neurol* 2000; 31: 1213-9.
7. Rosen ST, Aisner J, Makuch RW, et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: A clinicopathologic review of the National Cancer Institute Experience. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 45-53.
8. Pedersen AG, Becker KL, Bach F, et al. Cerebrospinal fluid bombesin and calcitonin in patients with central nervous system metastases from small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1620-7.
9. Fujimoto N, Hiraki A, Ueoka H, et al. Intramedullary spinal cord recurrence after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for limited-disease small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 145-8.
10. Onnoshi T, Ueoka H, Kiura K, et al. Meningeal carcinomatosis in patients with small cell lung cancer. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 324-9.
11. Ito K, Sudo A, Imai Y, et al. Intramedullary metastasis of small cell lung cancer. *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi* 1999; 37: 485-8.
12. Boogerd W, Vroom TM, van Heerde P, et al. CSF cytology versus immunocytochemistry in meningeal carcinomatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 142-5.