



doi • 10.5578/tt.67609

Tüberk Toraks 2018;66(4):340-344

Geliş Tarihi/Received: 02.11.2018 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 11.11.2018

## EGFR (+) akciğer adenokarsinomunun leptomeningeal metastazı: Olgu sunumu

Mutlu Onur GÜÇSAV<sup>1</sup>  
Aysu AYRANCI<sup>1</sup>  
Gülru POLAT<sup>1</sup>  
Gülistan KARADENİZ<sup>1</sup>  
Fatma DEMİRCİ  
ÜÇSULAR<sup>1</sup>  
Özgür ÖZTEKİN<sup>2</sup>  
Mediha Tülin BOZKURT<sup>3</sup>  
Murat AKYOL<sup>4</sup>  
Enver YALNIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>1</sup> Division of Chest Diseases, University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Division of Radiology, University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Division of Radiation Oncology, University of Health Sciences Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Division of Medical Oncology, University of Health Sciences, Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

### ÖZET

#### EGFR (+) akciğer adenokarsinomunun leptomeningeal metastazı: Olgu sunumu

Leptomeningeal metastaz leptomeninks ve subaraknoid aralığın malign hücrelerle infiltrate olması olup çok nadir görülen bir komplikasyondur. Kötü prognoz göstergesidir. Görülme sıklığı küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK)'nda %3.8'dir. Bu oran "epidermal growth factor receptor" (EGFR) mutasyonuna sahip hastalarda daha yüksektir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRC) tanıda ilk seçenektir. Nadir görülmesi ve beyin metastazı gibi gross kitle lezyonu yaratmaması nedeniyle leptomeningeal metastaz tanısı zordur ve çoğu zaman atlanmaktadır. Tedavide sistemik kemoterapi, intratekal tedavi, kraniyal radyoterapi ve hedefe yönelik tedavi ajanları birer seçenektir. Uygun hastalarda hedefe yönelik tedavilerin beyin omurilik sıvısına geçebilmesi nedeniyle umut verici olabileceği gösterilmiştir. Biz de nadir görülmesi, tanısının zor olması ve EGFR mutasyonu ile birlikteliği nedeniyle leptomeningeal metastaz (LM) tespit ettiğimiz EGFR pozitif akciğer adenokarsinomu hastamızı sunmayı uygun bulduk.

**Anahtar kelimeler:** Leptomeningeal metastaz; EGFR mutasyonu; kraniyal radyoterapi; hedefe yönelik tedavi

### ABSTRACT

#### Leptomeningeal metastasis of EGFR (+) lung adenocarcinoma: a case report

Leptomeningeal metastasis is a very rare complication of infiltration of leptomeninges and subarachnoid space with malignant cells. It is an indicator of poor prognosis. Its incidence is 3.8% in non-small cell lung carcinoma (NSCLC). This rate is higher in patients with

#### Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Mutlu Onur GÜÇSAV

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İZMİR - TÜRKİYE

e-mail: mo.gucsav@gmail.com



epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. Brain magnetic resonance imaging (MRI) is the first choice in the diagnosis. The diagnosis of leptomeningeal metastasis is difficult and often bypassed because it is rare and does not cause gross mass lesions such as brain metastasis. Systemic chemotherapy, intrathecal therapy, cranial radiotherapy and targeted treatment agents are an option in the treatment. It has been shown that targeted therapies can be promising because of the ability to switch to cerebrospinal fluid in appropriate patients. We present the case with EGFR positive lung adenocarcinoma with leptomeningeal metastasis (LM) due to its rarity, difficulty in diagnosis and its association with EGFR mutation.

**Key words:** Leptomeningeal metastasis; EGFR mutation; cranial radiotherapy; targeted therapy

Leptomeningeal metastaz (LM) leptomeninge ve subaraknoid aralığın malign hücrelerle infiltrasyonu. Birçok sistemik tümörün nörolojik nadir bir komplikasyonudur (1). Tanı aşamasında akciğer kanserli olguların %10'unda, hastalık seyri sırasında ise %15-20'sinde beyin metastazı gelişmektedir (2). Beyin metastazı akciğer kanserinin sık görülen bir komplikasyonu olmasına rağmen LM nadir olarak görülmektedir. Görülme sıklığı ise küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde (KHDAK) %3.8 olarak rapor edilmiştir. LM en sık olarak adenokarsinomda izlenmekte olup Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) mutasyonuna sahip hastalarda diğer hastalara göre daha sık görülmekte ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (3).

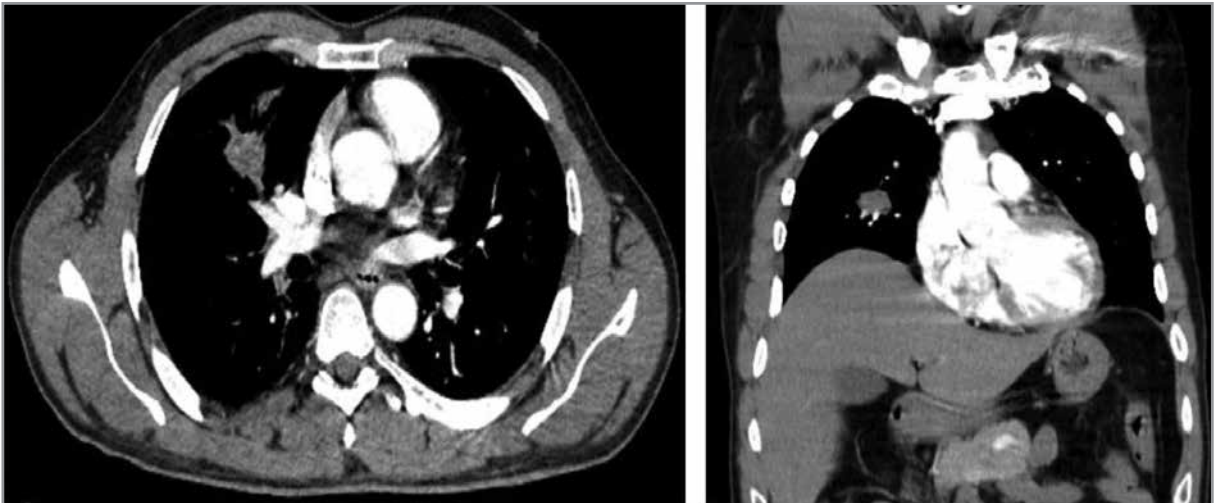
Şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma, hafıza problemleri, duysal anormallikler, motor defisit ve inkontinans bu hastalarda en sık görülen semptomlardır. LM'si olan hastalarda kraniyal radyoterapi (RT) birinci tedavi seçeneği olmakla birlikte intratekal tedavi, sistemik kemoterapi (KT) ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) de diğer tedavi yöntemleridir (4).

Leptomeningeal metastaz tespit ettiğimiz hastamızı nadir görülmesi, tanısının zor olması ve EGFR mutasyonu ile ilişkisini vurgulamak amacıyla sunuyoruz.

## OLGU

Bilinen bir hastalık öyküsü olmayan 49 yaşındaki erkek hasta; öksürük şikayetiyle başka bir merkeze başvurmuş ve çekilen akciğer grafisinde izlenen nodüler lezyonun ileri tetkiki için tarafımıza yönlendirilmiştir. Öksürük şikayeti devam eden hastanın öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Sigara kullanımı öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde ve laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir patolojik özellik olmayıp akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda parakardiyak alanda yaklaşık 2-3 cm boyutunda düzensiz sınırlı opasite izlendi. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de sağ akciğer orta lobda yaklaşık 2.5 x 2.1 cm boyutlu lobüle konturlu parankim lezyonu izlendi (Resim 1). Yapılan bronkoskopide endobronşiyal lezyon saptanmadı. Patoloji sonucu benign olarak raporlandı. BT eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı patoloji sonucu TTF-1 pozitif, CK5/6 negatif akciğer adenokarsinomu olarak raporlandı.

Şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, dengede bozukluk şikayeti olması üzerine hasta servisimize yatırıldı. Kontrastlı beyin BT çekildi. Metastaz düşündürülen lezyon saptanmadı. Hastaya açık manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de kontrastlı kraniyal MRG çekildi.



**Resim 1.** Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer orta lobda yaklaşık 2.5 x 2.1 cm boyutlu lobüle konturlu parankim lezyonu.

MRG'de de herhangi bir patoloji saptanmadı. Evreleme amacıyla çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET-BT)'de; sağ akciğer orta lobda 2.5 x 2.1 cm boyutlu lobüle konturlu parankimal lezyonla uyumlu alanda malignite düzeyinde artmış 18-FDG tutulumu izlendi (Resim 2). Hasta T1bN0M0 olarak değerlendirildi.

Şiddetli baş ağrısı, denge kaybı şikayetlerine bulantı, fışkırır tarzda kusma ve sağ hemipleji eklenmesi üzerine hasta nöroloji hekimine konsülte edildi. Muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Klinik olarak metastaz şüphesi devam etmesi üzerine kapalı MRG cihazında kontrastlı kraniyal MRG çekildi. Serebral ve serebellar leptomeningeal yüzeylerde LM'yi destekleyen kontrastlanma artışı tespit edildi (T1bN0M1-Evre 4) (Resim 3). Yaş grubuna göre belirgin ventriküler sistem genişlemesi ve ventrikül çevresinde de subependimal beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı izlendi. Hasta beyin cerrahisine konsülte edildi. Acil cerrahi girişim düşünülmedi. Hastaya antiödem tedavisi ve kraniyal radyoterapi (RT) başlandı. Hastanın performansı düşük olduğu için sistemik kemoterapi (KT) düşünülmedi. Patoloji preparatlarında çalışılan mutasyon analizinde EGFR exon 21 L858R mutasyonu saptanan hastaya erlotinib tedavisi başlandı. Hasta tedavinin 3. haftasında olup halen takibimizdedir.

### TARTIŞMA

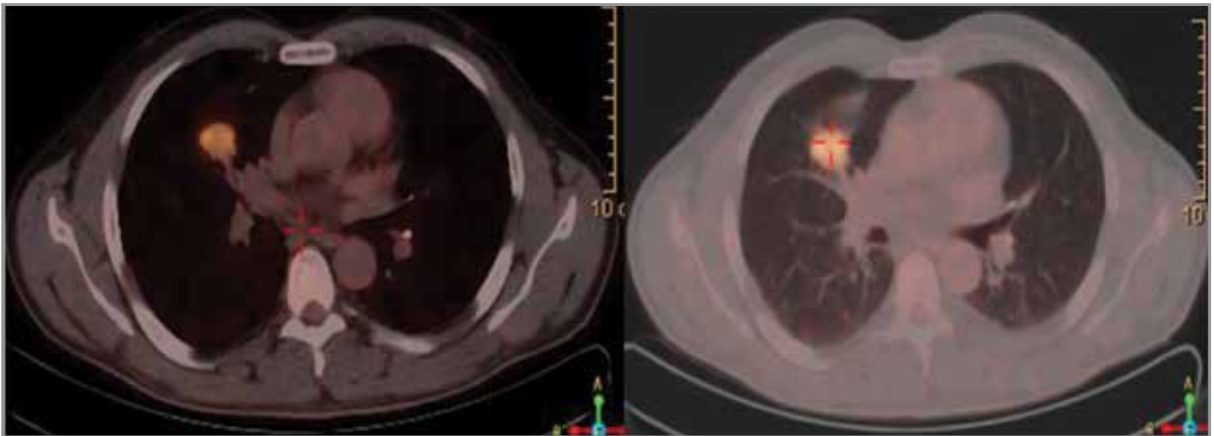
LM, solid organ tümörlerinin nadir bir nörolojik komplikasyonudur. Solid organ tümörlerinde %1-5 arasında görülür. En sık meme kanseri, akciğer kanseri ve malign melanomda izlenmektedir (3,5). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ise %1-3.5 arasında görülmekte olup en sık adenokarsinom alt tipinde görülür (1,6). EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda görülme

oranı %9 olarak bulunmuştur ve EGFR mutasyonu negatif olan hastalara göre çok daha siktir (6). Hastamız da EGFR L858R mutasyonu olan akciğer adenokarsinomudur.

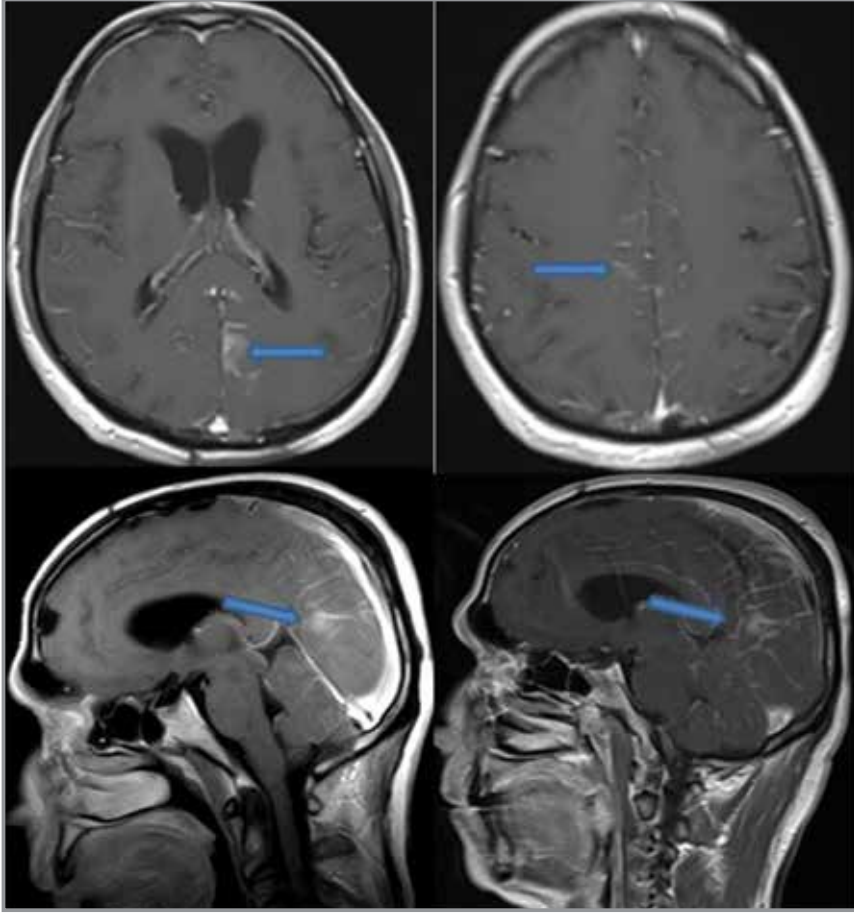
Akciğer kanserinin tanısı ile LM gelişmesi arasındaki süre ortalama 11.1 aydır. Sudo ve arkadaşlarının 37 LM'li akciğer kanseri hastasında yaptıkları çalışmada ortalama LM görülme süresi 407 gündür (5,7). Su Jin Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise LM saptanan hastaların %17.4'ünde tanı akciğer kanseri tanı aşamasında, %43'ünde ise primer tümörün kısmi yanıt veya stabil hastalık olarak değerlendirildiği dönemde tespit edilmiştir (7). Hastamızda da LM primer tümörün tanı aşamasında saptanmıştır.

LM kötü prognoz göstergesidir. Tedavisiz izlemde tanı konulduktan sonra ortalama yaşam ömrü 3 aydır (1,3). Son yıllarda tedavide önemli bir yer edinen TKİ bu hastalarda ortalama yaşam ömrünü 3 yıla kadar uzatmaktadır (3). Bu nedenle adenokarsinom tanılı akciğer kanseri hastalarında mutasyon analizi ve TKİ tedavisinin önemi unutulmamalıdır.

Beyin metastazı ile LM'nin semptomları arasında belirgin bir farklılık yoktur. Her iki durumda da şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinçte bozulma gibi semptomlar olabilir (7,8). Bu yüzden nörolojik semptomları olan ve kraniyal görüntüleme beyin parankiminde metastatik lezyon saptanmayan hastalarda LM tanıda düşünülmalıdır. Hastamızda daha önce yapılan kraniyal görüntüleme yöntemlerinde tanı konulamamasına rağmen klinik şüphemiz ileri tetkikleri istememize ve tanıyı koymamıza yardımcı olmuştur. Tanıda kontrastlı kraniyal MRG ilk seçenektir. Nadir görülen bir metastaz olması ve beyin metastazı gibi etrafında ödem oluşturan kitle imajının görülmemesi nedeniyle beyin



**Resim 2.** Pozitron emisyon tomografisinde sağ akciğer orta lobda 2.5 x 2.1 cm boyutlu lobüle konturlu parankimal lezyonla uyumlu alanda malignite düzeyinde artmış 18-FDG tutulumu.



**Resim 3.** Serebral ve serebellar leptomeningeal yüzeylerde leptomeningeal metastazı destekleyen kontrastlanma artışı.

MRG'de de tespiti zordur. Klinisyenin şüphesi tanıya ulaşmada ilk basamaktır.

Günümüzde LM yönetimiyle ilgili herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır. LM olan hastalarda kraniyal RT birinci tedavi seçeneği olmakla birlikte intratekal tedavi, sistemik KT ve TKİ'de diğer tedavi yöntemleridir (4). Yapılan çalışmalar TKİ'lerin özellikle performansı düşük hastalarda tedavide yararını ortaya koymaktadır. TKİ kullanan EGFR pozitif metastatik akciğer kansinomu hastalarında sağkalımın 3 yıla kadar uzadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Preklinik çalışmalar TKİ'lerin bos-beyin bariyerinden (BBB) düşük bir penetrasyona sahip olduğunu göstermesine rağmen; EGFR (+) KHDAK hastalarında beyin metastazlarının tedavisi ve gelişiminin önlenmesinde TKİ'lerin etkinliğini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (3,9). Ayrıca yüksek doz erlotinibin EGFR (+) KHDAK hastalarının kraniyal metastazlarını kontrol ettiğine dair çalışmalar da mevcuttur (9,10). Hastamıza da tedavide ilk aşama-

da kraniyal RT yapılmış olup EGFR mutasyonu saptanması üzerine ise erlotinib tedavisi başlanmıştır.

Sonuç olarak, başlangıçta operabl olarak değerlendirilen hastanın nörolojik semptomlarının devam etmesi üzerine yapılan ileri tetkikler sonunda LM saptanmıştır. LM nadir görülmesi, tanısının zor olması ve EGFR mutasyonu ile ilişkisine vurgu yapmak amacıyla hastamız sunulmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Cihan Y. Patients with leptomeningeal metastases: case reports. *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26:129-33.
2. Moğulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A, ed. *Akciğer kanserleri: tanı ve tedavi*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000:57-76.
3. Niu H, Zhou J, Maan H, Markman M, Niu J. Treatment of leptomeningeal metastases in a patient with non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Case Rep Oncol* 2017;10:840-5.

4. Morris PC, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol* 2012;7:382-5.
5. Sudo J, Honmura Y, Kurimoto F, Komagata H, Sakai H, Yoneda S. Meningeal carcinomatosis in patients with lung cancer. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 2006;44:795-9.
6. Gion M, Remon J, Caramella C, Soria JC, Besse B. Symptomatic leptomeningeal metastasis improvement with nivolumab in advanced non-small cell lung cancer patient. *Lung Cancer* 2017;108:72-4.
7. Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol* 2013; 8:155-91.
8. Park JH, Kim YJ, Lee JO, Lee KW, Kim JH, Bang SM, et al. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era. *Lung Cancer* 2012;76:387-92.
9. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016.
10. Hata A, Kaji R, Fujita S, Katakami N. High-dose erlotinib for refractory brain metastases in a patient with relapsed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:653-4.