

Spinal Leptomeningeal Metastasis from Gastric Cancer: Case Report

Mide Kanserine Bağlı Spinal Leptomeningeal Metastaz: Olgu Sunumu

Suna Çokmert¹, Latife Doğanay², Burak Paköz³, Alper Yüksel⁴, Emrah Gezer¹, Mehmet Niyazi Alakavuklar¹

¹Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İzmir

²Kent Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

³Kent Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İzmir

⁴Kent Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20/01/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 22/02/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.02419

ÖZET

Leptomeninksler, solid tümörlerde nadir rastlanılan bir metastaz bölgesidir. Leptomeningeal metastaz'a en sık neden olan tümörler; meme kanseri, akciğer kanseri, melanom ve lösemi-lenfomalardır. Mide kanserine bağlı leptomeningeal metastaz, oldukça nadir görülen ancak hızlı seyirli ve kötü prognozlu bir tablodur. Tanı beyin omurilik sıvısının biokimyasal ve sitolojik incelemesi ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Leptomeningeal metastaz tedavisinde intratekal kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içeren çeşitli seçenekler vardır. Bu yazıda spinal leptomeningeal metastaza yol açan metastatik mide kanserli bir kadın hastayı sunduk. Godalinyumlu kranial manyetik rezonans görüntülemeye patoloji saptanmazken, torakal spinal vertebra manyetik rezonans görüntülemeye Th1-6 düzeyinde leptomeningeal tutulum izlendi. Beyin-omurilik sıvısının sitolojik incelemesi taşı yüzük hücrelerine benzeyen tümör hücrelerini saptadı. Bulgular leptomeningeal metastaz ile uyumluydu.

Anahtar Kelimeler: Menegial karsinomatozis, Mide; Kanser

ABSTRACT

Leptomeninges are a rare region for metastasis in solid tumors. The most common causes of leptomeningeal metastasis are breast cancer, lung cancer, melanoma and leukemia-lymphomas. Leptomeningeal metastasis associated with gastric cancer is an exceedingly rare condition but it is rapidly progressive and poor prognosis. It is diagnosed with biochemical and cytological examination of the cerebrospinal fluid and imaging. There are several treatment options for patients with LMC, including intrathecal chemotherapy with or without radiotherapy. In this report, we present a women with metastatic gastric cancer leading to spinal leptomeningeal metastasis. While magnetic resonance imaging of the brain showed no pathology, magnetic resonance imaging of the thoracal spinal vertebrae showed leptomeningeal enhancement of Th1-6 level. Cytological examination of the cerebrospinal fluid revealed the tumor cells like signet ring cell. These findings were consistent with leptomeningeal metastasis.

Key words: Meningeal Carcinomatosis, Gastric; Cancer

Giriş

Leptomeningeal karsinomatozis (LMK), tümör hücrelerinin leptomeningeal mesafeye yayılımı ve çoğalmasdır. Leptomeningeal metastaz (LMM), solid kanserlerin % 3 ila % 8'inde ortaya çıktığı tahmin edilen nadir bir durumdur (1). Leptomeninkslere en sık metastaz yapan kanserler; meme, akciğer, melanoma, lenfoma ve lösemilerdir (1,2). Mide kanserine bağlı leptomeninks metastazı ise, insidensi % 0.14-0.24 olarak bildirilen oldukça nadir bir durumdur (1,3). Prognoz oldukça kötü olup, tanıdan genellikle 4-7 hafta içinde ölümler sonuçlanmaktadır. Tanı beyin omurilik

sıvısının (BOS) biokimyasal ve sitolojik incelemesi ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavide intratekal kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir (1,2,3). Bu yazıda mide adenokarsinomuna bağlı spinal leptomeningeal metastazı olan olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu:

48 yaşında bayan hastanın, 2 aydır var olan bulantı ve kilo kaybı yakınmaları ile yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde, mide korpus kısmında kitle izlenmiş ve kitleden alınan biyopsi ile adeno kanser tanısı konulmuş. Bu tanı ile 2013 yılı

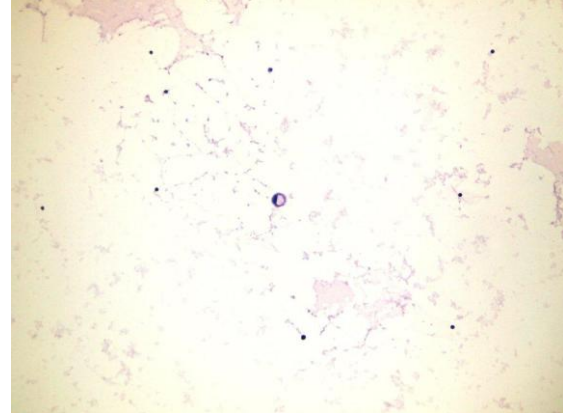


haziran ayında onkoloji bölümüne başvuran hastanın bulantı ve kilo kaybı yakınmalarına ek olarak, yaklaşık 6 aydır var olan sırt, bel bölgesi ve karın sağ tarafında ağrı yakınmaları mevcuttu.

Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgilerinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesinde, epigastriumda palpasyonla ağrı, vertebra boyunca bası yapılan kemik bölgelerinde ağrı tespit edildi, karaciğer total vertikal uzunluğu cm ve palpasyon ağırlı idi. Laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanmadı. Hastada metastatik hastalık varlığı düşünülerek ve evreleme amacıyla yapılan pozitron emisyon tomografi (PET CT) görüntüleme; mide korpus kısmında suvmax değeri 16 olan 5,6 cm büyüklüğünde kitle, karaciğerde ve vertebralarda çok sayıda metastaz saptandı. Metastatik mide kanseri tanısıyla dosetaksel, sisplatin, 5-fluorurasil (DCF) kemoterapisi başlanan hastada, 2 kür tedavi sonrası semptomlarda özellikle de karın sağ tarafta ağrı yakınmasında artma nedeniyle batın ultrasonografi (USG) tetkiki yapıldı; karaciğerdeki lezyonlarda sayı ve boyut olarak artış tespit edildi.

Üst batın bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılarak, tomografi görüntülerinin tedavi öncesi yapılan PET CT görüntüleri ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi ile karaciğerdeki metastazda progresyonun teyid edilmesi neticesinde tedavi FOLFOX protokolü (5-fluorourasil, folinik asit, oksaliplatin) ile değiştirildi. Bu tedavinin ilk kür uygulaması sonrası baş ağrısı, tüm vücutta ağrı, bulantı ve kusma yakınmalarında şiddetlenme görülen hastaya beyin metastazı şüphesi ile kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapıldı; kranial parankim veya beyin zarlarında metastaz bulgusu izlenmedi. Yakınmaları artarak devam eden ve ağrı kesici tedavilere yanıt alınamayan hastada, baş ağrısı ve bulantı-kusma yakınmalarının şiddetlenmesinden 5 gün sonra ense sertliği tespit edilmesi üzerine lomber ponksiyon yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapıldı. Ponksiyon sırasında BOS basıncı yüksek olarak değerlendirildi, BOS incelemesinde protein 492 mg/dl (normal değerleri 15-45 mg/dl), sodyum 138 mmol/L (normal değerleri 142-150 mmol/L) ve glukoz 3 mg/dl (normal değerleri 50-80 mg/dl) olarak bulundu. BOS'un sitolojik incelemesinde taşlı yüzük görünümünde adeno kanser hücresi

izlendi ve mide kanserinin metastazı olarak değerlendirildi (Resim 1). Steroid tedavisi başlanan hastada, nörolojik tabloda hızlı bir ilerleme ile idrar ve gaita inkontinansı ve sol hemiparezi tablosu gelişmesi üzerine spinal dorsal MRG tetkiki yapıldı; T1-T6 düzeyleri arasında spinal kord posteriorunda leptomenenjit ile uyumlu ince leptomeningeal tutulumlar saptandı (Resim 2). Radyoterapi için hazırlık yapılırken hasta ani gelişen solunum ve dolaşım durması nedeniyle kaybedildi.



Resim 1: Beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesinde taşlı yüzük görünümünde hücre (okla işaretli hücre)



Resim 2: Servikal spinal manyetik rezonans görüntüleme'de, T1-T6 düzeyleri arasında spinal kord posteriorunda leptomenenjit ile uyumlu ince



leptomeningeal tutulumlar (okla işaretli bölgeler)

Tartışma:

Leptomeningeal karsinomatosıs, agresif seyirli ve kısa sürede gürültülü nörolojik tablo ile hastayı ölüme götürebilen bir tablodur. Tüm solid kanserlerde görölme sıklığı % 3-8 olarak bildirilse de (1), otopsi serilerinde bu oran % 20'lere ulaşmaktadır (2,3). Mide kanserine bağılı LMM oldukça nadir bir durumdur; Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mide kanserine bağılı LMM insidensi % 0.06 olarak bildirilirken (4), Lee ve arkadaşları, 11.335 mide kanseri hastası içinde LMM insidensini % 0.17 olarak tespit etmişlerdir (1).

Mide kanserine bağılı LMM, genellikle karaciğer, akciğer, kemik gibi uzak organ metastazlarına eşlik etse de (2,3,4), erken evre mide kanserli bir olguda da LMM bildirilmiştir (5). Mide kanseri tanısından LMM tanısına kadar geçen süre, değışken olmakla beraber 12 ay olarak bildirilmektedir (6). Hastamızda da tanı anında yaygın karaciğer ve vertebral kemiklerde sklerotik metastazlar izlenmekteydi ve mide kanseri tanısı ile LMM teşhisi arasındaki süre 11 aydı.

Leptomeningeal metastaz gelişimine bağılı semptomlar, genellikle hastalığın kendisine bağılı veya tedavisi sırasında görülebilen yan etkilere benzer olması nedeniyle dikkati çekmeyebilmektedir. En sık görülen semptomlar, baş ağrısı, bulantı, kusma, ilerleyici güçsüzlük ve iştme kaybıdır (5-8). Hastamızda da benzer şekilde, şiddetli başağrısı, tüm vücutta ağrı ve şiddetli bulantı ve kusma şeklinde başlayan semptomlar, klinikte ense sertliğinin gelişimi, ilerleyici güçsüzlük ve sol hemiparezi, idrar-gaita inkontinansı şeklinde hızlı bir ilerleme göstermiştir.

LMM tanısı BOS'un sitolojik incelemesi ve görüntüleme tetkikleri ile konulmaktadır (7,8). Lomber ponksiyon sırasında BOS basıncı artmış olarak izlenir ve biokimyasal olarak protein miktarı artarken glikoz düzeyi düşük olarak tespit edilmektedir, yanı sıra hücresel pleositoz ve tümör hücrelerinin varlığı izlenmektedir (1,7). Hastaların üçte birinde ilk ponksiyon ve BOS örneğinin diagnostik olmadığı saptanmıştır; Wasserstrom arkadaşları, ilk BOS örneklemeının diagnostik açıdan duyarlılığını % 54, tekrarlayan örneklemeinde ise % 91'e

ulaştığını bildirmişlerdir (8). Biz hastamızda ilk BOS örneklemeinde gerek biyokimyasal gerekse de sitolojik olarak tanıya ulaşabildik. Literatürde bildirilen vakaların büyük kısmında leptomeningeal metastaza neden olan mide ca histolojik alt tipi, taşlı yüzük hücreli olarak izlenmektedir (1,9). Bizim vakamızda ise histolojik tip adeno kanser olarak tespit edilmekle beraber BOS sitolojisinde tespit edilen hücrede taşlı yüzük görünümü mevcuttu.

Görüntüleme tetkikleri olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir ancak MRG, BT'ye göre daha üstündür. LMM tanısında MRG sensitivitesinin % 65-75 arasında olduğu bildirilmektedir (6,10). Hastamızda nörolojik bulguların başlaması sırasında yapılan gadolinyumlu kranial MRG'de, LMM saptanmamış olup, BOS'un biokimyasal ve sitolojik incelemesi ile tanı konulabilmiştir. Hastamızda nörolojik bulguların hızla ilerlemesini takiben, sol hemiparezi ve idrar-gaita inkontinansı gelişimi nedeniyle servikal spinal MRG tetkiki yapılmış ve LMM bu tetkikte tespit edilebilmiştir.

Mide kanserine bağılı LMM gelişiminde; arteriel dolaşım, Batson'un venöz pleksusunda retrograd akım, perinöral, perivasküler alanlar ya da lenfatikler yoluyla yayılım ve primer tümör ya da kemik metastazlarından direk yayılım gibi çeşitli yollar ileri sürülmektedir (10,11). Hastamızda nörolojik semptomların başladığı anda, radyolojik olarak kranial parankimal ya da meningeal metastazın olmaması ve spinal leptomeningeal tutulumun olması vertebral kemik metastazlarından perivenöz yayılım ya da subaraknoid alana Batson'ın venöz pleksusu yoluyla yayılımı düşündürmektedir.

LMM tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur; sistemik kemoterapi, ilaçların kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle etkili değildir. Bu nedenle kemoterapötiklerin direk olarak intratekal (İT) bölgeye uygulanması önerilmektedir. İT kemoterapide uygulanan ilaçlar metotreksat, sitarabin, tiotepa ve steroidler olup en sık tercih edilen ajan metotreksattır (12). İntratekal kemoterapiye kraniospinal radyoterapi (RT) tedavisi eklenebilir. Tek başına İT kemoterapi veya İT kemoterapi ile beraber RT tedavilerine rağmen prognoz kötüdür.



Sonuç olarak; mide kanserine bağlı LMM nadir görülen, hızlı seyirli ve ölümcül bir durumdur. Kemoterapi uygulanması sırasında tedaviye dirençli bulantı-kusma ve baş ağrısı yakınması olan mide kanserli hastalarda leptomeningeal metastaz olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve radyolojik olarak kranial yanısıra spinal bölge de araştırılmalıdır. Radyolojik olarak tanı konulamayan durumlarda BOS incelemesinin tanısal açıdan önemi unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar:

- 1-) Lee JL, Kang YK, Kim TW, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. *J Neurooncol.* 2004;66 (1-2):167-74.
- 2-) Pavlidis N: The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2004;15(4):285-91.
- 3-) Oh SY, Lee SJ, Lee J, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol.* 2009;15 (40):5086-90
- 4-) Kim M. Intracranial involvement by metastatic advanced gastric carcinoma. *J Neurooncol.* 1999;43 (1):59-62.
- 5-) Park KK, Yang SI, Seo KW, Kim YO, Yoon KY. A case of metastatic leptomeningeal carcinomatosis from early gastric carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology.* 2012;3; 10:74
- 6-) Lisenko Y, Kumar AJ, Yao J, Ajani J, Ho L. Leptomeningeal carcinomatosis originating from gastric cancer. *Am J Clin Oncol.* 2003;26 (2):165-70.

- 7-) Lee HG, Lee B, Kim SM, Suh BJ, Yu HJ. A Case of Gastric Adenocarcinoma Presenting as Meningeal Carcinomatosis. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2007;22 (4):304-07.
- 8-) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer.* 1982;49 (4):759-72.
- 9-) Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R, Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2005;103 (11):2355-62.
- 10-) Braeuninger S, Mawrin C, Malfertheiner P et al. Gastric adenocarcinoma with leptomeningeal carcinomatosis as the presenting manifestation: an autopsy case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(5):577-79
- 11-) Batson OV: The role of vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med.* 1942; 16:38-45.
- 12-) Gülcan B, Asuman E, Burçak K, Erdem G. Leptomeningeal carcinomatosis of gastric adenocarcinoma. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22 (2):195-98

