

Leptomeningeal Karsinomatoziste Tekrarlanan Lomber Ponksiyonların Önemi / Importance of Repeated Lumbar Punctures in Leptomeningeal Carcinomatosis

Mustafa Gökçe

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

ÖZET

Bilimsel Zemin: Leptomeningeal metastazların kesin tanısı için Beyin Omurilik Sıvı (BOS)'sında malign hücreleri göstermek gerekmektedir. İlk lomber ponksiyon (LP)'da malign hücreyi gösterme şansının %50 kadar olduğu ve tekrarlanan LP'ler ile bu oranın %90'a kadar çıktığı öne sürülmektedir.

Amaç: Tekrarlanan LP'lerin leptomeningeal karsinomatoziste (LMC)'li hastalarda tanıya katkısını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ileri dönük olarak planlanmış olup, 16 aylık süreyi kapsamaktadır. Klinik görünüm, tekrarlanan LP'lar ve MR inceleme sonuçlarına göre LCM tanısı konan 9 ardışık hasta çalışmaya alınmıştır. LP'ler pozitif çıkana kadar en fazla 3 kez olmak üzere tekrarlanmıştır. Üçüncü LP sonrasında sitolojide malign hücre saptanmayanlar sitoloji negatif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Dokuz hastanın 5'inin ilk LP'sinde malign hücre gözlenmiş olup, ikinci LP'de 7 ve 3. LP sonucunda toplam 8 hastanın sitolojisi pozitif bulunmuştur. Kalan bir hastaya ise tanı, klinik ve MR bulguları değerlendirilerek konmuştur. MR inceleme dokuz hastanın 4'ünde pozitif bulunmuştur. Sekiz hastanın primeri hematolojik malignansilerden, bir tanesi ise akciğer kanserinden oluşmaktadır.

İzlenimler: Özellikle hematolojik malignansilerde olmak üzere LMC'de tekrarlanan LP'ler tanıya ulaşmada önemlidir.

Anahtar Kelimeler: lomber ponksiyon, leptomeningeal karsinomatoziste, BOS hücre sel inceleme

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Gökçe
KSÜ Tıp Fakültesi, Nöroloji A.D. 46050, Kahramanmaraş
Faks: 0344 221 72 39 hmgokce@hotmail.com
Tel: 0344 2211431 / 245 veya 368 (iş), 0533 814 54 05

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 17.12.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 04.01.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 12.01.2005

ABSTRACT

Importance of Repeated Lumbar Punctures in Leptomeningeal Carcinomatosis

Scientific Background: Traditionally, to establish a definitive diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis (LMC) requires the demonstration of malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF). Fifty percent of cases are found positive for malignancy with the first CSF specimen, whereas up to 90% are found positive after subsequent lumbar punctures.

Objective: To assesses value of repeating lumbar punctures (LP) in patients with LMC

Material and Methods: This is a prospective study. Nine patients who were diagnosed as LMC according to their clinical features, MR imaging findings and the CSF cytological results were included in the study. LP was repeated 3 times as maximal, and it was accepted as negative if there were no malignant cells in the CSF cytological examination after the 3rd LP.

Results: Malignant cells were seen in 5 of the 9 patients in the first CSF cytological examination, and the number increased to 7 and 8 of the 9 patients at 2nd and 3rd LPs respectively. Remaining 1 patient was diagnosed to LMC according to the clinical features plus MR findings. MR imaging was positive in 4 of the 9 patients. Primary sites of 8 of the 9 patients were hematological malignancies, and last one was small cell cancer of the lung.

Conclusion: In order to make a definitive diagnosis of LMC multiple LPs are important especially in hematological malignancies.

Keywords: lumbar puncture, leptomeningeal carcinomatosis, CSF cytological examination

GİRİŞ

Leptomeningeal karsinomatozis, kanserli hastalarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Giderek daha etkili tedavilerle, yaşam süresinin uzamasına paralel olarak görülme sıklığının artacağı düşünülmektedir.^(1,2) Klinik olarak kuvvetle şüphelenilmesine rağmen, kesin tanısını koymak zor olmaktadır. BOS'da protein ve hücre artışı, glukoz konsantrasyonunun da düşme, açılış basıncında artma ve tümör belirteçlerinde yükselmiş bir düzey, başka durumlarda da gözlenebildikleri için tanı koydurucu olmamaktadırlar.^(3,4) Uygun kliniği olan hastalarda, MR inceleme sonuçlarına bakılarak LMC tanısı konabileceği öne sürülmekle birlikte, geleneksel olarak kesin tanı için BOS'da malign hücreyi göstermek gerekmektedir. Ancak malign hücreyi tek LP/hücrel inceleme ile göstermek her zaman mümkün olmamaktadır. Tekrarlanan LP'ler yapmak, 5 ml'den fazla BOS almak ve BOS'un sisternal ve ventriküler ponksiyon yapılarak alınmasıyla malign hücre yakalama şansının artırılacağı öne sürülmektedir.^(3,4) Bu çalışmada, LMC tanısı almış 9 sistemik kanserli hasta tekrarlanan LP pozitifliği açısından değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Onkoloji Hastanesinde ileri dönük olarak 16 aylık sürede LMC tanısı konan, 17-48 (ortalama; 32.2) yaşları arasında 9 (6 erkek, 3 kadın) ardışık hasta alınmıştır. LMC tanısı; klinik bulgular, MR bulguları ve BOS hücrel inceleme sonuçlarına göre konulmuştur. Her hastaya en az 1 kez Gadolinium (Gd)-MR inceleme (0.5 veya 1.5 tesla) yapıldı. MR inceleme farklı merkezlerde yapılmış olup, sonuçlar en az bir radyoloji uzmanı eşliğinde yeniden gözden geçirilmiştir. LP'ler en fazla 3 defa olmak üzere, her hastada sitoloji pozitif çıkana kadar tekrarlanmıştır. Alınan BOS miktarının 5 ml den fazla olmasına gayret gösterilmiştir. Ancak bazı LP'lerde 5 ml sıvı alınmadığı için daha az miktar incelemeye gönderilmek durumunda kalmıştır. LP tekrarları bir önceki sitolojinin sonucu alındıktan sonra yapılmış olup, bu 2-4 gün gibi bir süreyi kapsamaktadır. Üçüncü LP sonrasında da malign hücre gözlenemeyen hastalar, BOS sitolojisi negatif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların primerleri hematolojik malignensi (8 hasta) ve akciğer küçük hücreli kanserden (1 hasta) oluşuyordu. En çok başvuru şikâyetleri baş ağrısı, çift görme, periferik tipte fasiyal paralizi, pitoz ve dizartri'den oluşuyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

H	Yaş /Cins	Primer malignensi	Ana belirti
1.	37/K	Nonhodgkin lenfoma	Pitoz
2.	37/E	Nonhodgkin lenfoma	PFP,Dizartri, Dizfaji
3.	38/E	Nonhodgkin lenfoma	Pitoz
4.	21/K	Nonhodgkin lenfoma	Başağrısı, Çift görme
5.	29/E	Akut lenfoblastik lösemi	PFP
6.	17/K	Akut lenfoblastik lösemi	Başağrısı, Çift görme
7.	24/E	Akut myelositik lösemi	Başağrısı, Görmede azalma
8.	39/E	Plazmositik myelom	PFP, Çift görme
9.	48/E	Akciğer küçük hücreli Ca	Dizartri

H=Hastalar, PFP= Periferik tipte fasiyal paralizi

Beş hastada birinci, 2 hastada ikinci ve 1 hastada üçüncü LP sonrası BOS'da malign hücre gözlemedi. Hiçbir hastada LP'ye bağlı kanama ve olası diğer komplikasyonlar la karşılaşılmadı. Bir hastada tekrarlanan 3 LP'ye rağmen malign hücre gözlenmedi. Bu hastanın kliniğine ve MR bulgularına bakılarak LMC tanısı kondu. Dört hastanın Gd-MR incelemesi pozitif, beş hasta da ise anormallik gözlenmedi. Anormal olan 4 hastanın 3'ünde kraniyal sinir kılıflarında, bir hastada ise yaygın leptomeningeal kontrastlaşma gözlemedi (Tablo 2, Resim 1 ve 2).

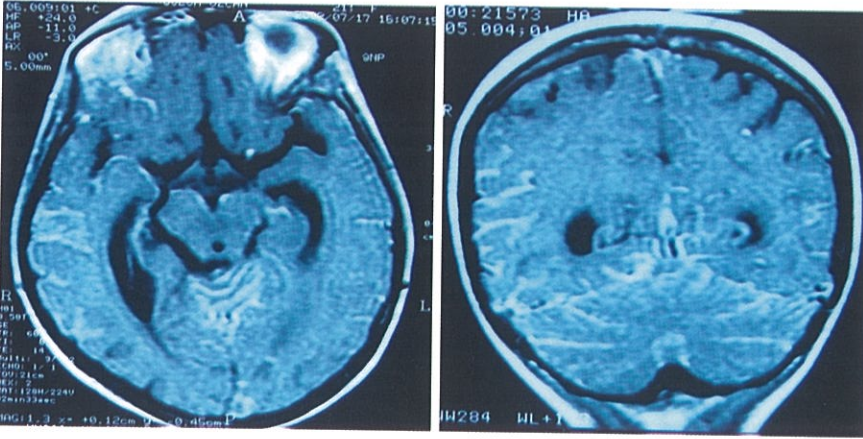
Tablo 2. Hastaların Gd-MR inceleme ve BOS sitolojik muayene bulguları. Gd-MR incelemede kontrast tutan kraniyal sinirler Romen rakamlarıyla gösterilmiştir. Ayrıca; BOS muayene sonuçları pozitif (P) ve negatif (N) ile gösterilmiş olup parantez içi kaçınıcı LP' de, BOS hücrel muayenenin pozitif olduğunu göstermektedir.

H	Gd-MR	BOS sitolojisi
1	N	P(2.lp)
2	(III, IV, V,VI,VII, VIII, IX, X, XI, XII)B	P(1lp)
3	N	P(1lp)
4	Yaygın leptomeningeal kontrastlaşma	P(2lp)
5	N	P(1lp)
6	N	P (1lp)
7	VS	N(3 lp)
8	(V, VI, VII, VIII)B	P (1lp)
9	N	P (3lp)

H=hastalar, B =bilateral, S= sol, N(3lp)= üçüncü lomber ponksiyon sonrası incelemede BOS hücrel inceleme negatif.



Resim 1. Kontrast madde verildikten sonra elde olunan aksiyel T1 ağırlıklı kesitlerde, sol tarafta belirgin olmak üzere (işaretli bölge) bilateral V. kraniyal sinirde kontrastlaşması görülmektedir. Görüntü Tablo 1 ve 2 de sıralanmış ikinci hastaya aittir.



Resim 2a ve 2b. Kontrast madde verildikten sonra elde olunan aksiyel ve koronal T1 ağırlıklı kesitlerde, yaygın serebellar, tentoriyal ve serebral kontrastlaşma dikkati çekmektedir. Görüntüler Tablo-1 ve 2 de sıralanmış dördüncü hastaya aittir.

TARTIŞMA

Leptomeninksler; beyin ve spinal kord'u saran içte ince pia ve dışta araknoid zarlar tarafından oluşturulur. Leptomeningslere metastazların değişik yollarla ulaşabildiği düşünülmektedir. Bunlar; arteriyel veya venöz olmak üzere vasküler yol, lenfatik yol ve komşu kemik metastazların dural invazyonu sonucu oluşur.^(4,5) Bir kere kan beyin bariyeri bozulduktan sonra BOS yoluyla yayılımın hızlı bir şekilde olduğu öne sürülmektedir.⁽⁶⁾ LMC'li hastalar göreceli olarak genç hastalardır ve kötü prognozla birlikte. LMC'de nonspesifik baş ve sırt ağrısı en sık karşılaşılan belirtilerdir.^(1,7)

Bu belirtiler, intrakraniyal basınç artışı ile bağlantılı olup, tümörün BOS dolaşımında yol açtığı bozukluklara ikincil olarak ortaya çıkmaktadır.⁽¹⁾ LMC'nin en önemli klinik karakteristik görünümü multiple kraniyal ve spinal sinir paralizilerinin oluşmasıdır. Uygun klinik şartlar taşıyan sistemik kanserli bir hastada, kraniyal nöropati gibi bir bulgu geliştiğinde, sitoloji pozitif olmasa bile LMC için tanısız olduğu öne sürülmektedir.⁽³⁾ Hastalığın ilerlemesi ile birlikte multifokal belirti ve bulgular çoğu hastada gözlenir.⁽⁷⁾ Burada sunulan hastalarda en çok baş ağrısı ve kraniyal sinir paralizileri ile başvurmuş olup (Tablo 1), hastalığın ilerlemesi ile birlikte multipl kraniyal ve spinal sinir tutulumları izlenmiştir.

İlk hücresel incelemede, LMC'li hastaların yaklaşık %50'sinde malign hücre saptanabilmektedir.^(3,7) Multipl lomber ponksiyon, sisternal ve ventriküler bölgeden BOS elde edilmesiyle malign hücre yakalama şansının %90'a kadar çıktığı öne sürülmektedir.^(1,8) Ancak başlıca ekstrakraniyal soliter tümörlerde olmak üzere multipl LP'ye rağmen %10 kadar hastada negatif sonuçlanmaktadır.^(9,10) Ayrıca, kanser hastalarında sıklıkla görülen trombositopeni ve kanama

diyatezi gibi durumlarda LP yapılamamaktadır. Bu durumlarda tanıya ulaşmada MR incelemeden yararlanılmaktadır. MR incelemede gözlenen non-obstrüktif hidrosefali, yüzeysel serebral lezyon, kraniyal sinir tutulumu gibi bulgular LMC'yi düşündürür.⁽³⁾ Ayrıca tipik Gd-MR inceleme bulguları gözlenen hastalarda klinikle uyumlu ise sitoloji olmaksızın tanıya gidilebileceği öne sürülmektedir.⁽⁶⁾ Burada sunulan bir hastada 3 kez yapılan LP sonrasında BOS sitolojisi negatif gelmesine rağmen, klinik görünüm ve Gd-MR incelemede solda prepontin bölgede

5. kraniyal sinir kılıfında kontrastlaşma görülmesi üzerine LMC tanısı konmuştur.

Yapılan çalışmalarda Gd-MR incelemenin, duyarlılığının % 34 ile 76 arasında değişmektedir. Bu geniş oransal farklılık çalışma grupları farklılığı ve primer odak farklılığından ileri geldiği öne sürülmektedir.⁽⁶⁾ Straathof ve ark⁽¹¹⁾ kanserli olduğu bilinen ve LMC şüphesi olan hastaların dâhil edildiği çalışmalarında Gd-MR inceleme duyarlılığının sitolojiden daha yüksek olduğunu (%76'ya karşın %75), ancak özgüllüğünün daha düşük olduğunu (%100'e karşın %77) göstermişlerdir. Freilich ve ark.⁽³⁾ beyin görüntülemesinde

hastaların %79 da anormallikler gözlemlenmişler olup, solid tümörlerde %90 ve hematolojik tümörlerde %55 bulmuşlardır. Solid tümörlerdeki yüksek oranlı beyin görüntüleme anormalliği neoplazmanın yüzeye sıkı bağlanma özelliği ile bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir.⁽³⁾ Bizim solid tümörlü, tek hastamızda da Gd-MR inceleme negatif bulunmuştur. Hematolojik malignensili 8 hastanın 4'ünde Gd-MR pozitif bulunmuştur. MR incelemenin, ekstra-kraniyal solid tümörlerde, meningeal metastazları gösterme açısından BOS sitolojisinden daha üstün olduğu ve bu hastalarda LP'den önce yapılması gerektiği üzerinde durulmaktadır.⁽⁶⁾ Ancak BOS hücrel inceleme; hematolojik malignensilerde, MR incelemede tam tanımlanamayan lezyon varlığında, enfeksiyon gibi diğer olası durumların dışlanabilmesi ve duyarlılığının %100 olması gibi nedenlerle, hala önemli bir tanısal araç olduğu kabul edilmektedir.^(6,11)

Kontrastlı beyin tomografisinin hastaların 2/3'ünde normal bulunduğu, ya da yanlış yönlendirmeye yol açtığı öne sürülmektedir.⁽⁶⁾ Gd-MR incelemede ise multifokal kraniyal ve spinal nöronal artmış kontrastlaşma karakteristik özelliklerdir. Kontrastlı flair ve özellikle de kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar patolojiyi görüntülemek açısından değerlidir.⁽¹²⁾ Kraniyal sinir tutulumlarının en iyi koronal kesitlerde gözlemlendiği öne sürülmektedir. Sıklıkla 3, 5, 7 ve 8. kraniyal sinirler tutulmaktadır.^(13,14) Subaraknoid mesafenin yaygın kontrastlaşması yaygın bir leptomeningeal tutulumun göstergesidir.⁽¹³⁾ Bizim MR incelemesi anormal olan 4 hastalarımızın 3'ünde olmak üzere en çok gözlenen anormallik kraniyal sinir kılıflarının kontrastlaşmasıdır (Resim 1). Bir hastada ise yaygın leptomeningeal kontrastlaşma gözlenmiştir (Resim 2). Ayrıca MR incelemede, lenfomalarda leptomeningeal kontrastlaşma, lösemide ise sadece kraniyal sinirlerde kontrastlaşma gözlemlendiği şeklinde bir hipotezin daha geniş seriler ile desteklenmesi gerektiği Frelich ve ark. tarafından öne sürülmektedir.⁽³⁾ Bizim hastalarımızda da yukarıdaki hipotez geçerli olmamıştır (Tablo 2).

LMC'de klasik tedavi şemasının farklılığı, kemoterapide intratekal ve intraventriküler yolun tercih edilebilmesi, semptomatik iyileştirme, nörolojik kötüleşmenin önlenmesi ve yaşam süresinin uzatılması açısından erken LMC tanısı önemlidir.^(1,3)

Çoğu yerde beyin görüntüleme imkânlarının çoğalması ve kanserin nörolojik komplikasyonlarına yönelik dikkatin artmasıyla birlikte, erken tedavi başlama şansı artmaktadır. Sistemik kanserli hastalarda; sitoloji negatif olsa bile, MR

inceleme LMC tanısını koyma açısından güvenilir bir destek sağlayan incelemedir.⁽¹¹⁾ Klinik olarak uyumlu hastalarda MR inceleme bulgusu mevcut ise tekrar tekrar LP yaparak pozitif sitoloji yakalamaya uğraşmak yerine tedaviye başlanmasının uygun olabileceği Freilich ve ark. tarafından önerilmektedir.⁽³⁾

Sonuç olarak; LMC'in kesin tanısı ancak hücrel inceleme ile konabilmektedir. Özellikle hematolojik malignensilerde olmak üzere, hastaların yaklaşık yarısında beyin görüntülemeler de menfi sonuç alındığı dikkate alındığında, tanı için BOS hücrel inceleme önemlidir. Tekrarlanan BOS hücrel incelemeleri ile tanı şansı oldukça artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumours: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-772.
2. Nugent PL, Bunn PA, Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, Minna JD. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increased frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer* 1979;44:1885-1893.
3. Freilich RJ, Krol G, DeAngeles LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38:51-57.
4. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol*. 2004; 15 suppl 4:iv285-291.
5. Kokkoris CP. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach pia-arachnoid? *Cancer* 1983;51:154-60.
6. Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, Gregor A, Sellar RJ. Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 1999; 54:765-771.
7. Olsen ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer: a clinical and pathological study. *Arch Neurol* 1974;30:122-137.
8. Murray JJ, Greco FA, Wolff SN, Hainsworth JD. Neoplastic meningitis: marked variations in cerebrospinal fluid composition in the absence of extradural bloc. *Am J Med* 1983;75:289-294.
9. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cell in the cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375.
10. Lee Y, Tien RD, Bruner JM, De Pena CA, VanTassel PV. Loculated intracranial leptomeningeal metastatic disease: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1989;10:1171-1179.
11. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, Vecht CJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol*. 1999;246:810-814.
12. Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR Imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:817-821.
13. Pui MH, Langston JW, Arai Y. Gd-DTPA enhancement of CSF in meningeal carcinomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:940-944.
14. Kan S, Ikeda T. Gd-DTPA enhancement of cranial nerves on MR imaging. Neoplastic lesions. *Acta Neurol Scand* 1999; 100:400-406.