Cukurova Medical Journal

Invited Review / Davetli Gözden Geçirme

Metastatik Beyin Tümörleri

Metastatic Brain Tumors

Ersin Hacıyakupoğlu[1], Kadir Oktay[2], Semih Kıvanç Olguner[2], Derviş Mansuri Yılmaz[2], Sebahattin Hacıyakupoğlu[3]

[1]Medline Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, ADANA

[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ADANA*

[3]Acıbadem Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, ADANA

Cukurova Medical Journal 2014; 39 (2):191-202.

ABSTRACT

Metastatic tumor is secondary spread to the central nervous system of primer systemic cancers originating from tissues other than the central nervous system. In adults; there are metastases respectively from lungs, breasts, malign melanoma, renal cell carcinoma, colon and thyroid cancers.30-60% of lung cancers metastasis to the brain. In children there are quite a few cerebral metastases. Most commonly leukemia, lymphoma, osteogenic sarcoma, rhabdomyosarcoma and germ cell tumors metastasis to the brain. 50% of malign melanoma, lung, breast and colon cancers intend to make multipl metastases but renal cell cancers intend to make solitary metastasis.While lung cancers metastasis to brain in 6-9 months after the definitive diagnosis, renal cancers in 1 year, colon cancers in 2 years, breast cancers and malign melanoma in 3 years metastasis to brain. In 6% of cases there are cerebral metastasis while there isn't a symptom of a primary tumor.For treatment corticosteroids, surgery, radiotherapy (RT), chemotherapy (CT) and stereotactic radiosurgery (SRS) can be implemented. Small cell lung cancers, lymphoma, germ cell tumors are sensitive to RT and CT. Non small cell lung cancers, renal, colon cancers and malign melanoma are radioresistant. The purposes in the surgery of the metastatic brain tumors are; total resection of tumors without neurologic deficits, decreasing the intracranial pressure and decreasing the dose of postoperative radiotherapy.

Key Words: Metastatic brain tumors, Stereotactic radiosurgery, Malign melanoma, Lung cancers, Renal cell carcinoma, Radiotherapy, Chemotherapy

ÖZET

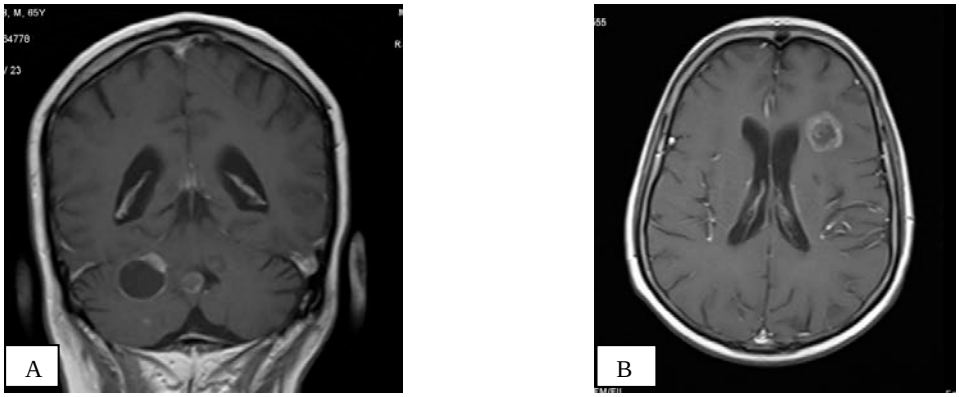
Metastatik tümör; orjinini Santral Sinir Sistemi (SSS) dışındaki dokulardan alan primer sistemik kanserlerin sekonder olarak SSS ne yayılmasıdır. Erişkinde SSS ne en sık metastaz sırasıyla akciğer, meme, malign melanom, renal hücreli Ca, kolon ve tiroid kanserinden gelir. Akciğer kanseri %30-60 oranında beyine metastaz yapar. Çocukta beyin metastazı oldukça azdır. En sık lösemi, lenfoma, osteogenik sarkom, rhabdamyosarkom ve germ hücreli tümörler beyne metastaz yaparlar. Malign melanom, akciğer, meme ve kolon kanserleri %50 oranında multipl metastaz yaparken renal tümörler tek metastaz yapmaya meyillidir. Akciğer kanseri tanı koyduktan 6-9 ay sonra beyne metastaz yaparken, renal kanser 1 yıl, kolon kanseri 2 yıl, meme kanseri ve malign melanom 3 yıl sonra beyine metastaz yapabilir. %6 olguda primer tümöre ait hiçbir bulgu yokken beyine metastaz olmaktadır. Tedavide verilen ilk ilaç kortikosteroiddir, daha sonra ameliyat, Radyoterapi (RT), Kemoterapi (KT) ve Stereotaktik Radyosurgery (SRS) yapılabilir. Küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, germ hücreli tümörler RT ve KT'ye hassastırlar. Non small akciğer kanserleri, renal, kolon, malign melanom radiorezistandır. Eğer hastada 3-4 aydan uzun yaşam süresi bekleniyorsa agresif tedavi uygulanır. RT'de verilen dozun total miktarı ve veriliş süresi ile ilgili akut ve kronik komplikasyonlar meydana gelir. Metastatik tümörlerin ameliyatlarında amaç nörolojik defisit olmadan tümörün total çıkartılması, intrakranial basıncın azaltılması ve eğer postoperatuar RT yapılacaksa dozun mümkün olduğu kadar düşük tutulmasıdır. Önceleri multipl metastazlar opere

edilmemekte idi ancak ne kadar çok metastaz alınırsa RT ve KT den o kadar çok cevap alındığından günümüzde ameliyat önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik beyin tümörleri, Stereotaktik radyosurgery, Malign melanom, Akciğer kanserleri, Renal hücreli karsinom, Radyoterapi, Kemoterapi

GİRİŞ

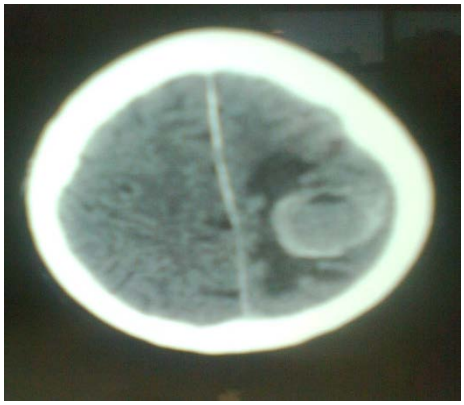
Metastatik tümör; orjinini SSS dışındaki dokulardan alan primer sistemik kanserin sekonder olarak SSS ne yayılmasıdır. İnsidansı 100 binde 2,8-11'dir. Otopsi yapılan kanserli hastaların %1,5'inde beyin metastazına rastlanmıştır. SSS ne en sık metastazları sırasıyla akciğer, meme, malign melanom, renal hücreli Ca, kolon ve tiroid kanserleri yapar. Primer akciğer kanserleri %30-60 oranında beyine metastaz yaparlar, bunlarında %40'ı küçük hücreli akciğer kanserleridir.



Şekil 1. (A) Küçük hücreli karsinom (B) Adenokarsinom

İkinci sırada adenokarsinom gelir ki bu beyne metastaz yapan squamous karsinomların yaklaşık iki katıdır. Primer veya metastatik akciğer kanserlerinin total olarak beyine yayılma oranı %60'ı bulur. Kadınlarda meme dokusundan orjin alan kanserlerin %20-30'u beyne metastaz yapar. Bu kanserli hastaların %51'i meme kanseri tespit edilmeden beyin metastazı ile hekime müracaat eder, meme muayenesinde patolojik bulgu tespit edilemez. Melanomların %5-21'i beyine metastaz yapar. Beyine metastaz yapan kanserler arasında 3. sırada olmasına rağmen malign melanom bütün kanserlerin sadece %4'üdür.

Renal hücreli kanserlerin beyine metastaz oranı %6,5, kolon kanserlerinin %6'dır. Sistematik malign tümörlerin beyine metastaz oranı %4 civarındadır. Sarkom, primer gastrointestinal tümörler ve diğer malign tümörlerin beyine metastazlarına nadiren rastlanır. Genel olarak %15 olguda primer kanser tanısı konmadan beyine metastaz tespit edilmiştir. Bu hastalarda kanser öyküsü de mevcut değildir ve özellikle akciğer kanserinden şüphe edilir.

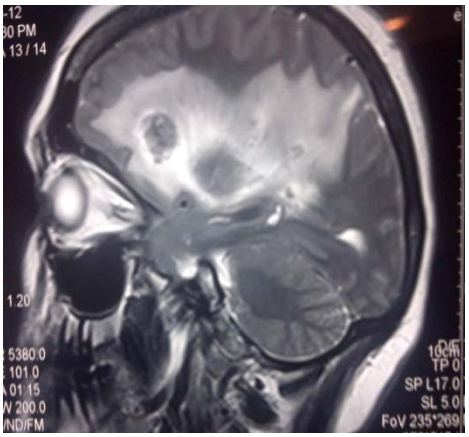


Şekil 2. Malign melanoma



Şekil 3. Primeri belli olmayan multipl metastaz

Çocuklarda beyine metastaz oldukça azdır, en sık lösemi, lenfoma, osteogenik sarkom, rhabdomyosarkom, 15 yaşlarında da germ hücreli tümörler beyine metastaz yaparlar. Beyine metastaz erişkinde 5. ve 7. dekatlarda pik yapar, kadın-erkek oranı eşittir. Erkekte akciğer kanseri, malign melanom, kadında meme kanseri ön sıradadır. Metastatik beyin tümörleri çevre dokudan kolaylıkla ayrılır, demarkasyonu iyidir ve genellikle sferoid yapıdadır, etrafında yaygın ödematöz beyin dokusu bulunur, bu ödem tümörün büyüklüğü ile orantılı değildir.



Şekil 4. Geniş ödem alanı olan metastaz

Büyük tümörlerin merkezi likefiye püye benzer nekrotik dokudan ibarettir. Metastaz genellikle gri beyaz cevherin birleşme yerine yerleşir ve etrafı beyin damarları ile çevrilir. Mikroskobik yapısı primer sistematik tümöre benzer iyi demarkasyon göstermesine karşılık etraf dokuda mikroskobik infiltrasyon mevcuttur. Küçük hücreli akciğer kanseri ve epidermoid tümörler malign glioma kadar yaygın olmasalar da etraf dokulara infiltre olurlar, bu infiltrasyonlar rekürrens oluşmasında önemli rol oynarlar. Bazı metastatik tümörler bunlar kadar infiltratif değildir, bu infiltrasyon mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Ancak her tümörün anjiogenezi farklıdır. Bunlarda kan beyin bariyeri (BBB) yoktur ve tümörü çevreleyen damarların da BBB bozulur ve permeabilitesi artar. Kapiller endotel hücrelerinin Gap kavşakları bozulur. Proteinler ve yüksek molekül ağırlıklı bileşikler ekstravasküler dokulara geçerek vazojenik ödem olur. Magnetik Resonans Görüntüleme (MRI) ve

Komputerize Beyin Tomografisi (CT) de kontrast tutulması tümör 1mm boyutuna ulaşınca ortaya çıkabilir ve muhtemelen tümör infitrasyonu kolaylaşır. Tümör ve ödem genişliği kötü prognozla birliktedir. Ancak BBB bozukluğunda KT nin etkisi kolay olmaktadır.

Lokalizasyon ve Sayı: Metastazların %80-85 serebrum, %10-15 serebellum, %3,5 beyin sapında dır. En sık temporoparyetooksipital alanda arteria serebri medianın terminal dallarının beyini suladığı bölgedir. Posterior fossaya daha çok pelvik ve gastrointestinal tümörlerden Batson's venöz pleksus yoluyla metastaz gelir. Malign melanom genellikle multipl metastaz yaparken, akciğer, meme ve kolon kanserlerinde % 50 oranında multipl metastaz mevcuttur. Renal tümörler tek metastaz yapmaya meyillidir. Akciğer tümörleri tanı konduktan 6-9 ay gibi kısa süre sonra beyine metastaz yaparken, renal hücreli kanser 1 yıl, kolon kanseri 2 yıl, meme kanseri ve malign melanom 3 yıl sonra beyine metastaz yapar. %6 olguda hiçbir lokal ve sistematik bulgu yokken beyine metastaz vardır[1,2,3].

Metastatik Tümör Biyolojisi: Neoplastik yapılar, heterojen hücrelerden meydana gelir. Bu hücrelerin immuno genetiği, büyüme hızı, dokuyu invaze etme potansiyeli farklıdır ve genellikle çok agresiftirler. Tümör hücreleri 2^{30} sayısına ulaşınca küme yaparlar, 10^6 sayısına kadar damara ihtiyaç yoktur. 10^{12} sayısına ulaşınca metastaz yapabilirler. Heterojenik antijenik yapıya sahiptirler ve multi lineer diferansiasyon gösterirler. Anjio genetik damarlarında bazal membran, kan beyin bariyeri, kasılma, sinir sistemleri, lenf sistemleri, laminin, fibronektinleri yoktur. Tümörde fosfolipaz g. sistemi, serin nötral, sisteinaz, neomidaz ve kollagenaz enzimlerine sahiptir. RAS onkogeni metastatik özelliğini yansıtır. Myc, rcf, fms, src genleri metastazla ilgilidir. Tümör hücreleri proliferasyon, invazyon, anjiogenezis ve bilahare metastaz yaparak vasküler yatağa geçer, sirkülasyona karışarak vücuda yayılır, burada büyük çoğunluğu yok edilir. Yaklaşık 2000'de 1'i vasküler yatakta trombositler tarafından çevrilerek uzun süre sessiz yaşayabilir. Buradan organ interstisiumuna, ekstravaze olup parankime geçer ve metastatik koloni yaparlar, yeniden anjiogenezis başlar. Genellikle tümör hücresi hematojen yolla yayılır. Vasküler yatağa komşu dokulardan ve lenf yoluyla geçer. Lenf noduna geldiklerinde mekanik bariyer ve filtreye tabi tutulur, buradan venöz sisteme drene olurlar. Beyinde lenf sistemi olmadığından bütün metastazların internal karotid arter, vertebral arter veya Batson's venöz pleksustan kan yolu ile gelmeleri gerekmektedir. Beyine gelen arter kanı beyine ulaşmadan önce akciğerde filtre edildiğinden genellikle akciğerde de metastaz vardır. Bu nedenle akciğer kanseri diğer tümörlerden çok daha kısa sürede beyine metastaz yapar. Akciğerde bulgu yoksa lezyon mikroskobiktir. Batson's epidural venöz pleksustaki kanser hücreleri beyine gelmeden önce medulla spinalise yayılabilir[5-6-7].

TANI

Klinik Bulgu ve Semptom: İntrakranial kitlede; intrakranial basınç (IKB) artımı, nöronların fokal irritasyonu ve destrüksiyon bulguları ortaya çıkar. IKB artımı; tümöre, ödeme, hemorajiye bağlı beyin volüm artışı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yolları tıkanıklığına bağlı hidrosefali nedeniyle ortaya çıkar. Dördüncü ventrikül ve aquaduktus bölgesindeki tümörlerde IKB erken artar. %25 olguda papil ödemi mevcuttur. Baş ağrısı, kusma, konfüzyon, letarji, konvulsiyon, herniasyon gibi genel, hemiparezi, hemipleji, görme keskinliği, görme alanı bozuklukları, konuşma bozuklukları, ataksi, fokal nöbet, mental davranış değişikliği gibi lokal bulgular mevcuttur. Malign melanomda %80, germ hücreli tümörlerde %60, bronkojenik tümör, koriokarsinoma metastazında %30, akciğer tümöründe %5, meme kanseri metastazında %1 oranında mikroskobik veya makroskobik kanamalar olduğundan semptomları akut başlar.

Radyolojik Görünüm: En iyi görüntüyü kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) verir. Tümör varlığını, lokalizasyonu, ödem, bası etkisi, şift, nekrozu ve sayısını net olarak gösterir.

Lezyon gri ve beyaz cevher bileşiğinde sferoid yapıdadır. T1 ağırlıklı MRI da peritümöral ödem sinyal intensitesinde artma olarak görülür, T2 de ise intensitede azalma vardır, T2 de ödem daha iyi görülür. Kontrast olarak gadolinium diethylere triamine penta- acetic acid kullanılır.

Ayırıcı Tanı: Sistematik kanseri olan hastalarda nörolojik semptom açığa çıkarsa beyin MRI çekilmelidir. Sistematik kanser hikayesi olan hastalarda beyin MRI larında tek lezyon görülmesi halinde %89 oranında bu lezyon metastatiktir. Multipl lezyon varsa muhtemelen sistematik kanser beyine metastaz yapmıştır. Ancak nadir de olsa primer beyin tümörlü hastanın immun yetmezliği ve sistemik kanser nedeniyle sitotoksik ilaç alımı varsa abse olma ihtimali vardır. Beyinde tek lezyon mevcutsa ve kanser hikayesi yoksa metastaz ihtimali azdır ancak bunlarda %15 inin metastaz çıkabileceği unutulmamalıdır. Kuşkulanıldığında metastaz odakları geniş şekilde araştırılmalıdır. Çünkü metastaz çıktığında erken tedavi çok önemlidir. Hastalardan dikkatli hikaye alınmalı ve akciğer, rektal, meme dahil geniş bir şekilde muayene edilmelidir. Kaliteli bir şekilde çekilmiş akciğer grafisi metastaz varsa kaynağını açıklayabilir. Çünkü beyin metastazının %68 de akciğerde lezyon vardır. Kesin tanı kitlenin patolojik incelenmesi ile konur[1,3,6,8,9,10,11,12,13].

TEDAVİ

Beyinde metastaz tespit edildiğinde prognoz kötüdür. Tedavideki amaç kaliteli yaşam ve yaşamı uzatmaktır. İlk verilecek ilaç kotrikosteroidtir. Bilahare ameliyat, RT, KT ve SRS dir. Tedavilerinin biri veya bir kaçı kombine edilerek kullanılır. Bazen insterstisiel brakiterapi yapılabilir. Akut çıkan nörolojik semptomlarda IKB artışına bağlı herniasyonlar görülebilir. Acil cerrahi müdahale ve yüksek doz steroid verilmesi gerekir.

Hastaların 1/3 ü daha önce kanser teşhisi konmadan ilk kez beyin metastazı ile karşımıza gelir. Nörolojik semptomları vardır, mutlaka biyopsi gerekir. Cerrahi girişim için engel yoksa ameliyatla tümör çıkarılır. Ulaşılmayacak bölgede ise stereotaktik biyopsi alınır, patolojik tanı konur ve SRS yapılır. Lezyon multipl ise primer lezyonu bulmak için akciğer, batın, pelvis, kolon, böbrek, karaciğer Bilgisayarlı Tomografi si veya Ultrasonografileri (USG) çekilerek incelenir, rutin tetkikler yapılır. Karsinoembiryonik antijen, alfa-feto protein gibi tümör markerlarına bakılır.

Kanserli hastada beyinde lezyon görüldüğünde metastaz olma ihtimali çok yüksektir. Bu gibi hastalarda ilk yapılacak şey tümörün radyo ve KT ye sensitif olup olmadığının tayinidir. Küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, germ hücreli tümör RT ve KT ye sensitifdir, bu tümörlere RT ve KT uygulanır bunlara cevap vermezse eksize edilir. Önceden RT ve KT verilmişse, rekürrens meydana gelmişse hemen cerrahi olarak eksize edilir. Bunun dışındaki beyin metastazları ne yazık ki RT ve KT ye duyarlı değillerdir. İlerleyen, yayılan, kontrol edilemeyen sistematik kanser metastazlarıdır. Hastalarda beyin metastazı dışındaki akciğer, karaciğer, kemik metastazları bulunabilir. Hastanın yaşam süresi sınırlıdır, kısa sürede semptomların düzelmesi ve bağımsız yaşayabilmesi için steroid ve bütün beyine RT verilebilir bu tedaviyle septomlar geriler. Eğer hastada 3-4 aydan uzun yaşam beklentisi var ise daha agresif tedavi uygulanır. Bunlarda metastaz sayısı, lezyon büyüklüğü, lokalizasyonu ve hastanın genel durumu tedavide önemlidir. Bunlarda cerrahi, SRS ve bütün beyinin RT, cerrahi ve SRS veya tümör küçük ve ulaşılamayacak yerde ise sadece SRS tercih edilir.

SRS: Cerrahi olarak ulaşılması zor, tek lezyonlarda, çapı 3cm küçük olanlarda tercih edilir. Bunun dışında büyük lezyonlar ameliyatla alınır. SRS yapma kararında metastaz sayısı, büyüklüğü ve ulaşılması zor olan bölgedeki yerleşimler önemlidir. Tümör kontrast tutuyorsa, hayatı tehdit ediyorsa cerrahi tedaviye adaydır. Multipl metastaz varsa, tek veya daha fazla kraniotomi ile alınabilen metastazlar alınır, kalanına SRS yapılır. Eğer

cerrahi olarak alınamıyorsa, SRS ye uygun değilse, bütün beyine RT yapılır.

Rekürren Metastaz: Metastaz nedeniyle opere edilen, SRS veya bütün beyine RT yapılan hastada tümör kaybolduktan sonra eski yerinde veya yeni başka bir yerde tümör ortaya çıkmasına rekürren metastaz denir. SRS ve bütün beyine RT yapıldıktan sonra büyümesi duran ancak yok olmayan tümör tekrar büyümeye başlarsa yine rekürrens tümör olarak kabul edilerek tedavi edilir. Rekürren metastaz ya eski rezeksiyon alanında (lokal rekürren) veya uzakta başka bir alanda (distant rekürren) meydana gelir. Hastada hem lokal hem de distant rekürren olabilir. Tedavide yeni tanı eski lezyonla aynı patolojik görüntüde olması gerekir. Önce sistemik hastalığı saptanmalı, hastalığı ilerlemişse daha önce bütün beyine RT yapılmamışsa, bütün beyine RT yapılmalı, yapılmışsa aynı tedavi yapılmaz, fayda da görmez, agresif tedavi yapılmalı, ancak daha önce RT gördüğünden radyasyon nekrozu ve rekürren tümörünü ayırmak zordur. CT ve MRI dan netice elde edilemez, Pozitron Emission Tomografi, MRI Spektroskopi ve Dinamik MRI rekürrensi ayırmada en iyi tanı yöntemidir, yine de kesin tanı ancak biyopsi ile yapılabilir. RT den sonra uzun yaşayanlarda radyasyon nekrozu çok daha fazladır. Radyasyon nekrozu çok ileri derecede değilse steroid ve antikoagulan tedaviden istifade eder. Hastada beyinin diğer bölgeleri normal iken lokal rekürrens mevcutsa görüntüleme yöntemleri dikkatlice tetkik edilir. Muhtemelen tümör infiltratif karakterdedir ve rekürrensi engellemek için tümör çevresindeki dokuların çıkartılması gerekir. Tümör kapsula interna, motor korteks, major damarlarda infiltrasyona neden olmuşsa veya diğer vital dokulara yakınsa radikal rezeksiyon mümkün olmamakta, bu durumlarda residü dokulara SRS yapılır. Hastanın uzun yaşamı sistematik kanserin durumuna, karnofsky performans skalasının 70 üzerinde olmasına, 4 aydan önce rekürrens olmamasına, 40 yaşını geçmemesine, meme kanseri ve malign melanom gibi primer kanser tipine bağlanır. SRS metastazlarda iyi netice verir, total çıkarılamayan tümörlerde de uygulanabilir[1,2,5,9,14-23].

Kortikosteroid: Metastazda önemli rol oynar, tek başına yaşamı uzatma etkisine sahiptir, kısa sürede semptomları dramatik şekilde azaltır. Steroid olarak dexamethasone veya solu-medrol kullanılır. Uzun süre kullanılınca Cushing's sendromu, myopati, hipertansiyon, hiperglisemi, ülser, osteoporoza neden olur. Bazı mualifler steroidin direk onkolitik etkisi olduğunu söylemektedirler.

RT: Bütün beyinin RT ye tabi tutulması ile ilgili makale 1954 yılda Chao tarafından yayınlandı. Bu non invaziv, basit bir yöntemdir, metastatik tümörlerde iyi netice elde edilir, hayatı uzatır, ilerlemiş sistemik kanserli, operasyonu kaldıramayacak hastalarda halen yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Tümör radyosensitif ise, multipl metastaz varsa, daha önceleri opere edilmiş veya SRS tatbik edilmiş ve rekürrens meydana gelmişse, bütün beyinin RT ye tutulması tedavide iyi bir yöntemdir. Tek başına bütün beynin RT ye tabi tutulduğunda yaşamın 3-6 ay uzatılması beklenir. Yaşam için sistemik kanserin yayılma durumu ve hastanın Karnofski performansı önemlidir. RT semptomlarını giderir, tümörü küçültür, lenfoma ve küçük hücreli akciğer tümörü radyosensitif olduklarından tek başına bile kullanıldığında yaşamı 9-11 ay uzatır. Ne yazık ki non-small cell akciğer, renal, kolon karsinomu, malign melanom gibi metastastik tümörlerin çoğu radyorezistandır. Meme ve akciğer adeno karsinomların metastazları daha kötü prognoza sahiptirler. Bu tümörlerin metastazları RT ye primer tümörlerden daha kötü cevap verirler.

Meyres ve arkadaşları bu tümörlerin metastazlarında Motexafin, Gadolinium, Oxidativ kullanarak kanser hücrelerini RT ye daha hassas hale getirmeyi başardılar ve yaşamı uzattılar. Non sitotoksik radyo sensitizer ilaç olan Efaproxirali meme kanseri metastazlarında RT den önce kullanılarak yaşamı %13 oranında arttırmayı başarmıştır. RT fraksiyone dozlarda verilirse komplikasyonları asgari seviyeye iner. En iyi

fraksiyone dozda, başlangıç dozun cevap oranı yüksek olmalı, hastanede kısa süreli kalmalı, tümörün cevap süresi uzun olmalı ve komplikasyon minimal olmalıdır.

RT Oncolog Gurubu değişik radyasyon şeması yayınlamıştır; 1) 2 hafta içinde 10 fraksiyonda 30Gy, 2) 1 veya 2 dozda 10-12Gy, 3) 32 Gy 20 fraksiyonda ve 10 günde tedavi tamamlanmış. Çoğu onkoloji merkezleri 1. tedavi yöntemini kullanmaktadır.

Profilaktik RT: Akciğer adenokarsinom ve small cell gibi bazı tümörler hastalığın erken döneminde klinik bulgu ortaya çıkmadan önce beyine seeding metastaz yaparlar. Bu tümörler 3 mm boyutunu geçene kadar BT ve MRI da görülmezler. Bu gibi hastalarda akciğer kanseri veya akciğer metastazı tespit edildikten sonra bütün beyine profilaktik RT yapılabilir. Çünkü tümör ne kadar küçükse RT den o kadar çok etkilenir, metastaz önlenir veya gecikir, hastalar daha uzun yaşar ve RT nin nörotoksik etkisi daha az görülür. Small cell akciğer kanserlerinde profilaktik RT de yaşam süresi ortalama 3 yıl artar, rekürrens ve beyin metastazı %46 azalır. Profilakside beyne 8-25-30-40Gy lık RT yapılmaktadır. Yaşam ve metastaz radyasyon dozu ile ilgili değildir. En düşük doz bile metastazı önlemede etkilidir. RT nin nöro toksisitesini azaltmak için daha düşük doz radyasyon, KT ile birlikte verilmektedir. Small cell akciğer kanserinde KT den önce profilaktik RT 1 yıllık yaşam süresini 2 yıla çıkarır. 1 yılda profilaktik radyasyon yapılanda %14,6, yapılmayanda %40,4 beyin metastazı meydana gelir. Metastazlı hastalarda RT yapılanlar %27,1 oranında 1 yıl yaşarken, yapılmayanlarda bu oran %13 kadardır.

Komplikasyon: Beyine verilen doz, fraksiyone dozun büyüklüğü, radyasyonun veriliş süresi ile ilgili akut ve kronik komplikasyonlar ortaya çıkar.

Akut Komplikasyonlar: Deride kararma, soyulma, saç dökülmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji, otitis media, beyin ödemi ve buna bağlı IKB artışı, yorgunluk, somnolans hali dir. Bu semptomlar geçicidir ancak dermatitis, alopesi ve otitis media aylarca devam edebilir.

Kronik Komplikasyonlar: 1 yıldan fazla yaşayan hastalarda ortaya çıkar. Radyasyon nekrozu, atrofi, leuko ensefalopati ve nörolojik bozulma ile birlikte demans ortaya çıkar. Hastaların %11 inde 1 yılda demans ortaya çıkar, 2. yılda bu oran %50 ye ulaşır. RT den sonra metastaz olmayan, fraksiyonel RT yapılmayan, radyasyon sensitizing ajan verilenlerde nöral doku harabiyeti artar[1.2.3.9.19.24-27].

AMELİYAT

19. yüzyıl başlarında metastatik tümör operasyonlarından sonra yaşam kısa süreli ve sekeli olduğundan çoğu nöroşirurjiyen ameliyat taraftarı değildi. 19 yy ortalarında itibaren görüntüleme yöntemlerindeki büyük ilerleme, tümör lokalizasyonunu tespitinde kolaylık, ameliyat aletlerindeki uygunluk komplikasyonları dramatik şekilde düşürdü. Bu nedenle beyin metastazları günümüzde acil olarak opere edilmektedir. Cerrahideki amaç önemli nörolojik defisit yapmadan tümörü total çıkartmak, IKB azaltmak, RT yapılacaksa radyasyon dozunu mümkün olduğu kadar düşürmektir.

Tek soliter metastazlarda tümör alınınca komplet kür meydana gelmez, çünkü tümör yatağında, çevresinde ve bazen de uzak beyin dokularında mikroskobik metastazlar mevcuttur. Günümüzde beyinde ulaşılması zor olan bölge hemen hemen yoktur. Beyin sapındaki metastazlar bile başarılı olarak çıkartılabilir. Yinede hastanın ameliyattan kazançlı çıkıp çıkmayacağı tartışılmalıdır. İnternal kapsül, thalamus, bazal ganliondaki lezyonların operasyonlarında problem çıkabilir, lezyon yerinin kesin belirlenmesi için intraoperatif ultrasound ve stereotaksi kullanılabilir. Vizuel kortekstеki lezyonlarda geçici veya devamlı görme lezyonları meydana gelebilir. Bu nedenlerle vital bölgeleri belirlemek için pre ve intraoperatif kortikal haritalar çıkarılır ve hasar asgariye indirilir.

1993 yılına kadar multipl beyin metastazları opere edilmezdi, daha sonraları multipl lezyonlar gözden geçirildi ve ameliyatın hasta yaşamında, semptomların giderilmesinde ve daha sonra yapılacak RT ve KT ye cevap vermesinde önemli olduğu görüldü. Tek lezyon olup opere edilen ve multipl lezyonu olup hepsi alınan hastalar ortalama aynı sürede yaklaşık 14 ay yaşadılar. Bütün metastazlar alınamıyorsa da semptomatik olanlar, hayatı tehdit edenler ve büyük olanlar alındığında hastaların yaşamı ve yaşam kalitesi arttı.

Prognostik Faktörler: Ameliyattan sonra hastanın kötü ve iyi yaşam beklentisi belirlenir, ameliyat olduktan sonra ameliyat edilemeyenlere göre mutlaka daha bağımsız ve iyi yaşamalıdır. Prognozu sistemik hastalığın durumu belirler, nörolojik defisitin fazlalığı, kanserin ilk tanısı ile metastaz arasındaki süre, metastazın sayısı ve lokalizasyonu, primer tümörün tipi ve yaş prognozunda önemli faktörlerdir. Sistematik hastalık nedeniyle durumu kötü ise metastazdan opere edilse bile hasta kısa sürede ölebilir, onun için ameliyat kararı vermeden önce hasta iyice değerlendirilmelidir. Sistemik hastalığı sınırlı veya primeri belirlemeden metastazla gelen hasta opere edildiğinde uzun yaşaması beklenir. Operasyondan sonra semptomlar dramatik şekilde gerileyip yaşam uzar. Kanser tanısı ile metastaz arasındaki süre kanserin agresifliğini gösterir, ne kadar uzunsa sonuç o kadar iyidir. Ancak bazı tümörlerde bu durum değişebilir. Malign melanom beyine metastaz yapma meyillidir. Operasyondan uzun süre sonra beyine metastaz olur, metastaz tespitinden sonra uzun süre yaşamazlar. Metastaz alınırken mikroskopla tespit edilemeyen lezyonlar, ameliyattan sonra belirginleşir ameliyat bölgesinin uzağında da rekürrens olabilir, bunlar hastanın şansını azaltır. Radyorezistan olsa bile mikroskobik lezyon, bütün beyine uygulanan RT ile eradike edilebilir. Bazen beyindeki metastaz alındıktan sonra vücudundaki melanom da yayılabilir. Kolon kanseri de beyine metastaz yaparsa kısa ömürlü olurlar, akciğer, böbrek ve meme metastazı operasyondan sonra uzun süreli yaşayabilirler. Metastazın lokalizasyonu önemlidir, infratentorial metastazlarda yaşam supratentorialdeki metastazlara oranla kısadır. Bunun sebebi tam olarak belli değildir. Muhtemelen serebellar lezyonlarda leptomeningeal karsinomatozis büyük risk taşır ve prognoz oldukça kötüdür. Metastatik tümör opere edildikten sonra %10-15 lokal, %10-20 uzak, %5-10 hem uzak hem lokal rekürrens meydana gelebilir, %30-40 olguda rekürrens vardır. Lokal rekürrens genellikle inkomplet alınan tümörlerde meydana gelir. Onun için ameliyatta titiz davranılmalı, residüel doku kalmamalıdır. Komşuluğunda vital doku, önemli damar varsa veya invaziv tümörse ve iyi temizlenmemişse, mikroskobik seviyede tümör kalmışsa çevre dokuları alınmamışsa post op tekrar büyüme olur, BT ve MRI ile takip edilir, RT ve KT yapılır, yinede rekürrens olabilir. Operasyon esnasında seedingle yayılabilir, rekürrens olduğunda erken reopere edilebilir. Bindal ve Ark. Texas Üniversitesinde 48 metastazlı hastasını retrospektif incelemiş %75 inde nörolojik bulgu düzelmiş, operatif mortalite ve morbidite görülmemiş ise %26 sı 1 yıl, %17 si 5 yıl yaşamış onun için erken reoperasyon önermiştir. Lezyon alanında residüel mikroskobik artık ve beyinin diğer bölgelerinde seeding metastaz ihtimali için postoperatuar bütün beynin RT ye tutulması yaşamı uzatır. Dosonetz bu RT nin rekürrensi azalttığını ancak yaşamı uzatıp uzatmadığının kesin olmadığını, bu konuda detaylı araştırma yapılmadığını söylemiştir. RT nin komplikasyonu demans ve nörotoksisitedir. Total 50,4 Gy doz 5,5 hafta verildiğinde rekürrens olmadığı görülmüş ancak sistemik hastalığa kötü etkisi olmuştur. Karnofski performansını düşürmüştür bu nedenle 50,4 yerine 30 Gy lık doz tavsiye edilmiştir.

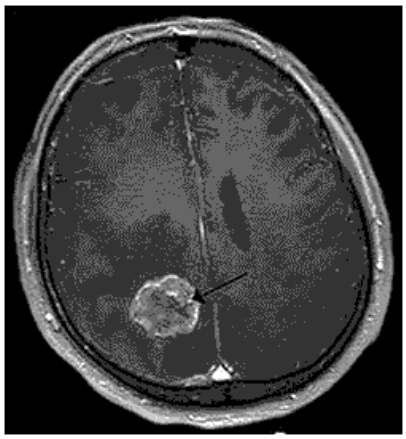
Komplikasyon: Cerrahi komplikasyon postoperatuar 30 günü kapsamaktadır. Bu dönemde ölüm nedeni İKB artışı, ödem ve buna bağlı herniasyon, operasyon lojunda hemoraji, sistemik kanserin kontrol edilemeyip ilerlemesi, pulmoner emboli gibi tromboembolik olaylardır.

Operasyonun sistemik hastalığı ilerlettiği kabul görmektedir.

Ölüm olmayan komplikasyonlar: Hematom, yara yeri enfeksiyonu, psödomeningosel, operasyona bağlı nörolojik defisittir. Yirminci yüzyıl ortalarında %15-50 mortalite varken kortikosteroid kullanımı, modern anestezi ve görüntüleme, operasyon mikroskobu, UGS, stereotaksi, haritalama yöntemleri ile 1970 yılından sonra bu oran %3 altına inmiştir. Operasyonda tümör parsiyel olarak çıkarıldığında 30 günde total operasyonun iki katı mortalite görülür, onun için total rezeksiyon tavsiye edilir. %5 dolayında geçici ve kalıcı morbidite meydana gelir, bunlarında ayrılması gerekir. Özellikle posterior fossa tümörlerinde ve pineal tümörlerde parsiyel rezeksiyon yapıldığında leptomeningeal karsinomatozis meydana gelebilir. Supratentorial lezyonlarda bu olay nadiren biyopsilerden sonra meydana gelebilir[1,4,9,10,12,13,17-20,28-32].

Stereotaktik Radyo Surgery (SRS): SRS ilk kez 1951 yılında beynin fonksiyonel bozukluğunda belli bir bölgenin ablasyonunda kullanıldı, Lekseel tarafında geliştirildi ve Gamma Knife denildi. Daha sonraları AVM, akustik nörinom, cushing hastalığı, primer ve metastatik tümörler, trigeminal nevralji, parkinson hastalığında kullanıldı. Son yirmi yılda radyo surgical sistemler Linear akselerator modifikasyonu ile geliştirildi. Radyasyon verilecek hedef dokunun kesin hudutları 3 boyutlu olarak lokalize edilerek immobilize edilir ve şua bu alana verilir, etraf doku minimal radyasyona maruz kalır. Tek cihazdan çıkan düşük ve çok fraksiyonlar halinde doz hedef dokuda öldürücü etki yapar. SRS nin avantajı cerrahi rezeksiyon yapmaksızın noninvaziv dokuyu yok etmesidir, çok az risk taşır ve hastanede kalış süresini kısaltır.

Beyin metastazlarının görüntüleme yöntemleri ile kesin hudutları tespit edilir. Sferikal yapıya sahiptirler, genel olarak 3cm den küçüktürler, etraftaki dokuyu çepeçevre iterler, minimal invazivdirler, demarkasyon hatları oldukça keskindir. (Şekil 5)



Şekil 5: Serebral metastaz demarkasyon hattı

Bu nedenle SRS den çok istifade ederler. Rekürren metastaz beyinin ulaşılamayacak yerinde ise buna çok uygundur. Ancak yine bazı problemler yok değildir. İntrakranial tümörün primer mi yoksa metastatik mi ayrılması gerekir. %11 hastanın primer tümörü verifiye edilmiştir, ameliyatla tümör tek seferde alınır, bunda tümörün yok oluşu gecikir, diğer bir problemde metastazda ödem çoktur bu nedenle yüksek doz steroid gerekir ve buna ait komplikasyonlar ortaya çıkar.

Auchter; 533 hasta üzerinde çok merkezli çalışma yapmıştır. Bu çalışma yaşamı uzatmada

SRS nin bütün beynin RT sinden daha iyi olduğunu göstermektedir. 3 cm den küçük lezyonlarda ameliyat ve SRS bütün beyinin RT sinden iyidir. 122 hastada SRS ve bütün beynin RT si yapılmış olanlar, tedavi edilemeyenlerden ortalama 13 hafta fazla yaşamıştır. Lokal rekürrens SRS tedavisi yapılanlarda %14, cerrahi ile bütün beynin RT si yapılanlarda %20 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle SRS + bütün beyin RT sinin, ameliyat + bütün beyin RT sinden daha iyi sonuç verdiği kanaatine varılmıştır.

Anderson; beyin metastazında benzer hasta guruplarında yaptığı çalışmada ameliyat ettiklerinin 16,4 ay, SRS yapılanların 7,5 ay yaşadığını tespit etmiştir. Ameliyat edilende %13, SRS yapılanda %13 lokal rekürens görmüş, ameliyatta komplikasyon %5 iken SRS de %23 olarak gerçekleşmiş ve cerrahinin SRS den üstün olduğunu iddia etmiştir.

Cho; yine benzer hasta guruplarında SRS ve bütün beyine RT yapılan hastaların sistematik hastalığının ameliyat edilenlerden daha agresif seyrettiğini söylemiştir.

Muacevic; SRS ve ameliyat arasında önemli bir fark görememiş. SRS nin ameliyat ve bütün beynin RT si kadar etkili olduğunu ancak lokal rekürrensin iki gurupda aynı, uzak rekürrensin SRS görenlerde daha fazla olduğunu gözlemlemiş. Metastatik tümörlerde adjuvant tedavi olarak SRS tercih edildi ancak uzak residü kontrolünde yetersiz kalındığında bütün beyin RT ye tabi tutuldu.

Itaseqawa; lokal tümör kontrolünde %87 oranında SRS ile başarı sağladı. 2 metastaza kadar SRS ile bütün beyin RT sinin yaşam süresinde fark yoktu. Opere edilmeyen 3 ten fazla metastazda SRS + bütün beynin RT si önemli derecede rekürren metastazı azalttı ve yaşam süresi uzadı. Bu nedenle multipl metastazda SRS ve bütün beynin RT sinin birlikte yapılması önerildi.

Prognostik Faktörler: SRS de histolojik natur, büyüklük ve invazyon önemlidir. Melanom gibi radyosensitif olmayan tümörlerde, radyosensitif germ hücreli tümörleri kadar iyi netice elde edilir. Bu nedenle radyorezistan tümörleri 3 cm den küçükken yakalamak gerekir. Lokal rekürrensler genellikle %85-95 oranında 1 yılda ortaya çıkar. %80 ninde reoperasyon yapılıp tümör tekrar alınabilir. Tümör lojunda kanama olduğunda residü olup olmadığı anlaşılamaz, hastalar genellikle sistemik tümörden ölür, beyin metastazları nedeniyle ölmezler.

SRS: Lokal metastaz kontrolünde kesin kontrol sağlar, tümör büyüklüğü stabilize olur veya büzüşür, %62-65 oranında tamamen ortadan kaldırır, eğer büyüme devam ederse operasyonla alınır.

SRS Komplikasyonu: Metastazların cinsi, miktarı maksimum RT dozu, tümör volümü standartlaştırılarak yapılan çalışmada önemli komplikasyon olmadığı görüldü. SRS de komplikasyon yüksek doz radyasyona bağlı idi, %3 hastada çevre dokuda radyasyon nekrozu meydana geldi. Bu nekroz BT ve MRI da rekürrens tümörle karışabilir. Radyasyon nekrozu büyük metastazlarda ve daha önce bütün beyine RT yapılanlarda daha fazla meydana gelir. Bunun dışında komplikasyon area postrema radyasyona maruz kaldığında bulantı kusma olmasıdır, bunlar da antiemetikle tedavi edilir. Tümör eloquent bölgede ise ve bu bölge 15Gy dan fazla radyasyon alırsa ağır komplikasyon meydana gelir.

Kemoterapi: Metastazda KT bütün beyni tedavi ettiği için avantajlıdır, üstelik sistemik tümörü de tedavi ettiğinden hastanın genel durumunu düzeltir.

Beyinde kan beyin bariyeri olduğundan, çoğu zaman ilaca rezistandır. Kanser beyine metastaz yaptığından ve ilaç primer tümör için kullanılıp yetersiz kaldığında, metastaz kontrolünde KT tek başına yeterli olmamaktadır. Küçük hücreli akciğer tümörü, meme ve germ hücreli tümör ilaca sensitif olduklarından metastazlarda KT etkili olmaktadır, germ hücreli tümörde KT standarttır. Temozolamide tek başına kullanıldığında metastaz primer kanserden daha az ilaca cevap verir. Temozolamide ve bütün beynin RT sinin birlikte yapılmasının sinerjik etkisi vardır[1-5,16,23-25,33-36].

KAYNAKLAR

1. Sawaya R, Bindal KR, Lang FF, Suhi D. Metastatic Brain Tumors. Eds: Kaya HA, Laws RE Brain Tumors. Saunders Edinburg. 2012:864-93.
2. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford DL, Clump AD, Flickinger CJ. Radiosurgery and Radiotherapy for Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012:296-305.
3. Woo YS, Mahajan A. Radiobiology of the Central Nervous System. eds; Bernstein M, Berger SM. Neuro Oncology Thime. 2008;143-9:
4. Young B Patchell AR. Metastatic Tumors. eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Princeples og Neurosurgery mosby Hong-Kong. 1994;27:2-27.
5. Hawe K, Cook JD, Rutka TJ. Gene Therapy for Human Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;114-25.
6. Farhadi FH, Rutka TJ. Molecular Markere and Pathways in Brain Tumorigenesis. eds; Bernstein M, Berger SM . Neuro- oncology Thime.:2008;32-8.
7. Carlotti GC, Dirks BP, Rutka TJ Basic Brain Tumor Biology: Invasion, Agiogenesis, and proliferation eds; Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurosurgery Surgery Philadelphia V. 2003;1215-28.
8. Perry A, Leonardo RJ, Roth AK, Gutmann HD. Brain Tumor Genetics. eds; Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurosurgery Surgery Philadelphia I. 2003;1:3-9.
9. Abdullah N, Mathews PV. E. Mangnetic Ressonance Imaging of the Brain. eds; Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurosurgery Surgery Philadelphia I. 2003;1:147-65.
10. Harsh RG. Neuro-Oncolgy. eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Principles og Neurosurgery mosby Hong-Kong. 1994;25:2-25
11. Pang D, Craniopharyngiomas. eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Princeples og Neurosurgery mosby Hong-Kong:35.2-35.26:1994
12. Weingart J, Brem H, Basic Principles of Cranial Surgery for Brain Tumors. eds; Winn Richard H. Neurological Surgery Saunders Philadelphia I. 1996;899-908.
13. Lang FF, Chang LE, Abi-Said D, Wildrick MD,Sawaya R. Metastatic Brain Tumors. Eds; Winn RH. Neurological Surgery Saunders Philadelphia I. 1996;1077-98.
14. Petritsch C, Vanderberg RS. Stem cells and progenitor cell lineages as targets for neoplastic transformation in the central neurous system. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2002;6-35:
15. Gilles GG. Epidemiology of Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;59-82.
16. Walker GD. Immunology of Brain Tumors and Implications for Immunutherapy. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;125-137.
17. Raifen J, Thiele HR, Nemergut CE . Anesthesia and Intensive care Management of Patients with Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;249-81.
18. Drummond JK, Ojemann GR. Surgical Principles in the Management of Brain Tumors. . eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;282-95.
19. Pouration N, Citarelli PC, Shaffrey EM, Schiff D.. Clinical Trials and Chemotherapy eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;306-15.
20. Keles EG, Berger SM. Functional Mapping. eds; Bernstein M, Berger JM. Neuro Oncology Thime. 2008;126-31.
21. Bauman SG, Larson AD. Fractionated Stereotactic Radiotherapy. eds; Bernstein M, Berger JM . Neuro Oncology Thime. 2008;150-7.
22. Glick PR, Lichtor T. Immunobiology and Immune Therapy. eds; Bernstein M, Berger JM. Neuro-oncololology Thime. 2008;213-23.
23. Engelhard HH. Stereotactic Craniotomy for tumor.eds: Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurological Surgery Philadelphia III: 2003;2667-73.
24. Chang MS, Johnson RD. Biogic Therapy for Malignun Gliomu. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;102-13.

25. Coffey JR. Stereotactic Radiosurgery and Focused Beam Irradiation. Eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Principles of Neurosurgery Mosby Hong Kong. 42.2-42.8:1994

26. Mc Donald JD, Gutin PH. Intersititıal Brachytherapy. eds: Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurological Surgery. The American Association of Neurological Surgeons Philadelphia II. 1992;143-51.

27. Marlin AE, Gaskin SJ. Cerebellar Medulloblastoma. eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Neurosurgical Operative Atlas The American Association of Neurological Surgeons İllionois l. 1991;189-96.

28. Gonzales M. Classification and Pathogenesis of Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;36-58.

29. Chandra VR, King JAJ. Advaces Imaging of Brain Tumors. eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;188-214.

30. Roth J, Costantini S, Rosenfeld US. Management of brain tumors in the pediatric patien . eds; Kaye HA, Laws RE. Brain Tumors Elsevier Edinburg. 2012;329-46.

31. Maber OC, Friedman AJ, Raffel C. Posterior Fossa Tumor in Children. eds; Batjer HH, Loftus MC. Textbook of Neurosurgery Surgery Philadelphia. 2003;IV:985-97.

32. Brem H, Weingart DJ, Kunwar S. Intratumoral Cheomptherapy. eds; Bernstein M, Berger MS. Neuro-oncolology Thieme. 2008;183-91.

33. Kondziolka D, Gerszten CP. Stereotactic Radiosurgery. eds; Bernstein M, Berger JM . Neuro Oncology Thime. 2008;158-70.

34. CabebellKL, Ross DA. Stereotactic Microsurgucal Craniotomy fort he Treatment of Third Ventricular Colloid Cysts. Eds; Rengachary SS, Wilkins HR. Neurosurgical Operative Atlas. The American Association of Neurological Surgeons İllionois.1997:VI: 251-256

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Dr. Kadir Oktay
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Email: drkadiroktay@hotmail.com

geliş tarihi/received :13.11.2013
kabul tarihi/accepted:16.12.2013