

BÖLÜM 1

BEYİN TÜMÖRLERİ VE EPİLEPSİ

Eyüp VAROL¹

Epilepsinin en sık nedenlerinden biri beyin tümörleridir. Beyin tümörü ile ilişkili epilepsi 19. yüzyılda John Hughling Jackson tarafından tanımlanmıştır (1). Medikal tedaviye dirençli olan olgularda beyin tümörlerinden şüphelenilmelidir (1). Nöbet, beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %40 ında başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 3). Beyin tümörleri primer ve sekonder olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Araştırmalara göre Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yavaş büyüme eğilimi gösteren düşük dereceli beyin tümörleri sıklıkla kortekse yakın yerleşirler ve bu tümörlere bağlı oluşan epilepsi diğerlerine göre daha sık görülür (4). Düşük dereceli gliomalar benign tümörlerdir ve DSÖ sınıflamasına göre Grade 1 ve Grade 2 tümörlerdir. Bunlar, bu tümörlerin büyümesinden sorumlu olan bazı genetik mutasyonlara veya çevresel faktörlere bağlı olabilir. Sunum tümörün lokalizasyonuna ve büyüklüğüne göre değişir. Bunlar çocuklarda ve küçük yaşlarda yaygındır ve daha iyi bir prognoza sahiptirler. Grade 3 ve 4 gliomalar yüksek dereceli olarak kabul edilir: hücreleri farklılaşmamış ve oldukça maligndir ve daha kötü prognoza sahiptir.

Beyin tümörü ile ilişkili epilepsinin ne şekilde oluştuğu tam olarak açıklanamamıştır ve çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Birinci teori tümörün kendisinin epilepsiye neden olabilecek kimyasal moleküller ürettiği ve bu ürettiği moleküllerin çevre dokuya geçerek o bölgeyi epileptojenik aktiviteye neden olduğu düşünülmektedir (3, 5). Diğer bir teori ise tümörün çevre doku ile ilişkisini sorgulamaktadır (5, 6). Tümör, çevresindeki normal dokuya bası yaparak iskemi ve hipoksiye neden olmasıyla epilepsiye neden olmaktadır. Her iki teoride de moleküler düzeyde oluşan değişiklikler söz konusudur. Nörotransmitter- reseptörler ve metabolik değişimler ve bunun sonucu olan inflamatuvar cevap epileptojenik aktiviteye sebep olmaktadır. Genetik faktörler epilepsiye neden olan diğer bir etkidir (5). Bu bölümde bu nedenler detaylı olarak incelenecektir.

¹ Uzm. Dr., S.B.Ü. Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, dreyupvarol@gmail.com

EPİDEMİYOLOJİ

Epilepsisi olan kişilerin beyin tümörü gelişme şansı% 4'tür (5, 7). Epilepsi, tümörün türüne bağlı olarak beyin tümörü olan kişilerin yüzde 30'unu veya daha fazlasını etkiler. Bir epileptik nöbet, beyin tümörü olan bireylerin% 30-50'sinde bir tümörün klinik belirtisidir; % 10-30'u hastalık seyrinde daha sonra nöbet geçirecektir. Düşük dereceli gliomalar gibi yavaş büyüyen tümörler en çok epilepsiye neden olan tümörlerdir (Tablo1). Glioblastoma multiforme (GBM) ve metastatik tümörler gibi yüksek dereceli beyin tümörlerinin epilepsi yapma sıklığı daha azdır (8, 9). Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler yüzde 100'e varan nöbet sıklığına sahipken, düşük dereceli astrositomlar ve oligodendrogliomlar yüzde 60-85'lik nöbet sıklığına sahiptir. Epilepsi, glioblastoma multiforme hastalarının yüzde 30 ila 50'sini etkiler. Nöbetler menenjiyomlu kişilerin yaklaşık dörtte birini etkiler. Ameliyattan sonra hiç nöbet geçirmemiş menenjiyom hastalarının yaklaşık dörtte birinde nöbet gelişir. Beyin metastazı olan bireylerde nöbet insidansı% 20 ila% 35 arasında değişmektedir. Epilepsi patogenezi, epilepsiye neden olan beyin tümörünün patogeneziye göre değişkenlik gösterir (8, 9). Tümörün yeri epilepsi riskini etkiler. Epilepsinin en büyük belirleyicisi beyin tümörünün varlığıdır. Nöbetler, oksipital lezyonlara göre frontal, temporal ve parietal lobların tümörleri ile daha sık ilişkilidir. Serebral hemisferlere genişlemedikleri sürece, infratentorial ve sellar tümörler nadiren nöbetlere neden olurlar (10-12).

BEYİN TÜMÖRLERİ İLE EPİLEPTOGENEZ

Beyin tümörü olan hastalarda epileptogenezin kesin doğası belirsizdir. Bununla birlikte, çeşitli mekanizmalar önerilmiştir ve kökeni muhtemelen çok faktörlüdür. Prensipte olarak, intrakortikal inhibitör ve uyarıcı mekanizmalar arasındaki denge uyarım mekanizmasına doğru kaymalıdır. Epileptojenik aktivite muhtemelen tümöre bitişik kortekste ortaya çıkar; lezyonlar genellikle elektriksel olarak inerttir.

Tümör Tipinin Rolü

Primer tümör tipi epileptogenezde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Yüksek nöbet insidansı olan gelişimsel tümörler sıklıkla kortikal displazi veya epileptojenik özelliklerle ilişkili diğer yapısal anormallikler gösterir. Bu tümörler, epileptogenezde rolü olan nörotransmitterleri veya modülatörleri serbest bırakan iyi farklılaşmış hücrelerden oluşur. Gelişimsel tümörler ve yavaş büyüyen tümörler, beyin bölgelerini mekanik veya vasküler mekanizmalar yoluyla kısmen izole edebilir ve sınırlandırılmış kortikal alanların bir derece farklılaşması içsel epileptojenik eğilime sahiptir.

Bu nedenle, epileptogenezdeki farklılıklar, düşük dereceli ve yüksek dereceli tümörler arasındaki nöbet sıklığındaki tutarsızlığı açıklayabilir. Düşük dereceli

lezyonların yavaş büyümesi, epileptogenez ile ilişkili fokal veya uzak hücre değişikliklerinin gelişimi için gerekli olabilir. Hızla ilerleyen beyin tümörlerinin (örn. Beyin metastazı veya glioblastoma multiforme) doku nekrozu veya hemosiderin birikimi gibi ani doku hasarı yollarıyla epilepsiyi indüklediği düşünülmektedir.

Morfolojinin Peritümoral Dokudaki Rolü

Peritümoral dokudaki morfolojik değişiklikler epileptogenezi etkileyebilir. Bu nedenler arasında sinaptik veziküllerdeki değişiklikler; boşluk-birleşme kanallarının artan ekspresyonu yoluyla gelişmiş hücreler arası iletişim; beyaz maddede kalıcı nöronlar; veya lokal GABA ve glutamat konsantrasyonlarındaki değişikliklerle inhibe edici ve uyarıcı mekanizmalar arasındaki dengesizlik sayılabilir. Refrakter epilepsisi olan gliomalı hastalar, GABA reseptörlerinin ve glutamat dekarboksilazın perilezyonel immünoaktivitesindeki değişikliklerle gösterildiği gibi glutamat konsantrasyonlarında artışa sahiptir.

Ek olarak, infiltratif nöronal büyüme ve tümör kitlesine bağlı lokal tahriş, potansiyel olarak hipoksik beyin bölgelerinin varlığı nedeniyle epileptojenik olabilir. Bununla birlikte, nöbet sıklığı ile tümör kitle etkisi veya ödem arasında net bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, yüksek dereceli tümörler, düşük dereceli tümörlerden daha düşük nöbet insidansı ile ilişkilidir.

Mikroçevrenin Rolü

İntratümoral azalmanın bir sonucu olarak sağlıklı beyin dokusu ile tümör dokusu arasındaki anjiyogenezdeki farklılıklar kan perfüzyonu ve artmış metabolizma tümörlerde ve komşu bölgelerde geçici veya kronik hipoksiye neden olur. Bu olaylar interstisyel sıvının pH'ını değiştirir, hücrelerin şişmesine ve glial hücrelere zarar vermesine neden olur. Bunların hepsi nöronal uyarılabilirliği ve dolayısıyla epilepsi gelişme potansiyelini artırır. Normal oksijen ve glikoz koşulları altında, tümör dokuları sağlıklı hücrelerden daha fazla laktat üretir. Tümörler, DNA iplikçik kopmaları ve yeniden düzenlemeleri de dahil olmak üzere genomik ve kromozomal instabiliteye sahip olduklarından, hipoksik beyin bölgelerinin oluşumu, DNA onarım mekanizmalarının stabilitesi ve mutasyon olasılığı üzerinde olumsuz etkileri olan gen ekspresyonundaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu koşullar altında astrositik hücre zarı içe doğru sodyum akımlarına eğilimli hale gelir ve bu da epilepsi riskine yol açar.

GENETİK FAKTÖRLER

Tümör mikroçevresinin gen ekspresyonu üzerindeki etkilerine ek olarak, diğer genlerin epileptogenezde rolü olabilir. Tümör baskılayıcı gen LGI1, glioma ilerlemesinde rol oynar, hücre istilası ve göçünde rol oynadığı düşünülür ve glioblasto-

ma multiforme veya diğer yüksek dereceli gliomalardan hücre hatlarında düşük veya hiç ekspresyona sahip değildir. Bu gen, Mendel kalıtımını gösteren nadir görülen otozomal dominant lateral temporal lob epilepsi sendromuna neden olur.

SEKONDER EPİLEPTOGENEZ

Hastaların yaklaşık üçte biri için, epileptojenik odak tümör lokalizasyonuna karşılık gelmez. Bu tür ikincil epileptogenez, aktif olarak boşaltılan bir epileptojenik odağın, orijinal bölgeye uzak bölgelerde benzer paroksizmal aktiviteye neden olduğunu ima eder. Bu sekonder odak temporal tümörlerde daha sık görülür. Genç yaş ve uzun hastalık süresi, sekonder epileptogenez riskinin artmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, ikincil, potansiyel olarak geri dönüşü olmayan bir odağın gelişmesini önlemek için primer epileptik lezyonun erken tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Beyin tümürlü hastalarda epileptogenez ve nöronal uyarılma, muhtemelen farklı tümör tipleri ve belirli ve aksiyon potansiyeli oluşumunu etkileyen hücre zarlarındaki tümör özelliklerindeki (örneğin amino asitler, nöroreseptör bozuklukları, tümör hücreleri arasındaki boşluk bağlantılarının artması ve düşük pH mikroçevresi) değişikliklere bağlıdır.

EPİLEPSİ TİPİ VE LOKALİZASYONU

Tümöre bağlı epilepside tümörün yeri, epilepsinin tipi ve süresi yapılacak cerrahinin planlanmasında önemlidir (13). Chang ve ark.'larının yaptığı çalışmada subkortikal ve derin yerleşimli tümörler daha az epilepsiye neden olmaktadır. Başka çalışmalarda tümörün kortikal gri maddeye yakınlığının epilepsinin tipini ve süresini belirlemede önemli bir faktör olduğunu belirtilmiştir (14). Temporal lob ve limbik sisteme yerleşmiş beyin tümörlerinin daha sık ve daha dirençli epilepsiye neden olduğu bilinmektedir (2, 4, 5, 8). Tümör histopatolojik tipinden bağımsız olarak nöbetin en sık görüldüğü bölgeler sırasıyla temporal lob (%60), parietal lob (%16), frontal lob (%12) ve daha az sıklıkla oksipital lob (%9)'dur (4, 9).

Tümörün lokalizasyonu ile tümörün histopatolojik tipi yakından ilişkilidir. Oligodendrogial tümörler daha sıklıkla frontal lobu tutarken, astrositomlar daha sıklıkla temporal lobu tutarlar (8). Duysal motor alana yakın tutulum gösteren tümörler sıklıkla basit duysal epileptik nöbetlere yol açarken, basit motor epileptik nöbetlere de yol açabilir. Frontal bölgedeki lezyonlarda ise basit motor epileptik nöbetler daha sık görülür (8).

FİZYOPATOLOJİK FAKTÖRLER

Kan-beyin bariyerinin (KBB) hücresel bileşenleri arasında endotel hücreleri, astrositler, perisitler, nöronlar ve oklüdin, claudinler ve birleşme yapışma molekülle-

ri dahil olmak üzere transmembran birleşme proteinlerinin oluşturduğu birleşme kompleksleri bulunur (15). İnsan ve hayvan çalışmaları, nörovasküler bütünlükteki bozulmaların ve KBB'nin parçalanmasının nöronal hipersenkronizasyona ve epileptiform aktiviteye yol açtığını ileri sürmüştür. Beyin tümörlerinde KBB yapısını ve fonksiyonunu etkileyen ilgili moleküler değişiklikler arasında transmembran bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun azalması ve vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) artmış salınımı yer alır (15). VEGF'nin peritümöral beyne difüzyonu lezyonu çevreleyen ödemi şiddetlendirebilir. Stewart ve diğ., insan gliomalarını çevreleyen endotel sıkı hücre kavşaklarında yapısal kusurlar bildirmiştir. Burada, beta (TGF-beta) reseptörü stimülasyon faktörü, büyüme dönüşümü, nöronal hipereksitabilite aracılı aspartat (NMDA) reseptörü ve nihai epileptiform aktivitenin yanı sıra hücre dışı potasyum, N-metil aktivitesine bağlı birikimi kolaylaştırarak düzenlenebilir denilerek daha yakın tarihli bir çalışma önerildi. Başka bir çalışma, TGF- β reseptörlerinin in vivo blokajının epileptogenez olasılığını azalttığını göstermiştir.

Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar beyin tümörü hastalarında bbb'nin patolojik bozulmasının nöbet aktivitesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. KBB bozukluklarının nöbet indüksiyonuna ne ölçüde yol açabileceğini tanımlamak zordur. Bununla birlikte, genellikle KBB bozukluklarına neden olan ancak subkortikal ağı tahrip etmeyen düşük grade glial tümör gibi tümörlerin nöbetlere neden olabileceği düşünülmektedir. Yavaş büyüyen düşük dereceli beyin tümörleri epilepsiye daha sık neden olurlar (16). Nöronal migrasyon ve proliferasyon defektleri de peritümöral serebral kortekste görülürler. Dolayısıyla hem tümörün kendisi hem de çevre doku epileptojenik özellik kazanır (17).

GENETİK FAKTÖRLER

Tümör içindeki genetik faktörler de epileptojenik süreçte rol oynayabilir. Örneğin, aşağı regüle edildiğinde hücre büyümesini ve göçünü artırarak glioma ilerlemesine katkıda bulunabilecek tümör baskılayıcı gen LGI1'in ekspresyonu, yüksek dereceli gliomalardan hücre hatlarında düşüktür veya yoktur. Nöbet nüksü ile glioma ilerlemesi arasındaki olası ilişkiye dayanarak, Bir başka çalışmada LGI1 genindeki değişiklikler yüksek dereceli tümörlerde nadir olarak saptanırken, düşük dereceli tümörlerin hemen hemen hepsinde görülmüştür (19). Tümörler, DNA iplikçik kopmaları ve yeniden düzenlemeler dahil olmak üzere genomik ve kromozomal instabiliteye sahiptir. Bu değişiklikler, gen ekspresyonundaki değişikliklerle, DNA onarım mekanizmalarının stabilitesi üzerinde olumsuz etkilerle ilişkili olabilir ve bu mutasyonlara yol açabilir. Bu koşullar altında, tümör hücreleri epileptojenik hale gelebilir. Bordey ve Sontheimer, astrositik tümör hücrele-

rinin, kendileri de epileptik aktivitenin kaynağı olabilecek aksiyon potansiyelleri üretebileceğini bildirdi (18). Ye ve Sontheimer, glioma hücrelerinin glutamat salgıladığını ve peri-tümöral nöronların eksitotoksik hücre ölümüne neden olduğunu buldu. Bu bulgular, tümörün kendisinin bağımsız bir epileptogenez kaynağı olabileceğini düşündürmektedir (20). Tümörle ilişkili nöbetler için olası aday duyarlılık genlerinin daha ileri çalışmaları teşvik edilmektedir. Beyin tümörüne bağlı gelişen epilepsi olgularında genetik varyasyonların olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Huang ve ark.'larının yaptığı düşük dereceli beyin tümörü olan 103 hastadaki çalışmada hastaların çoğunun 19q kolunda delesyon olduğu görülmüştür (21). Berntsson ve ark.'larının yaptığı araştırmada IL-1 -511, IL-1 -3953 ve IL-1 -889 genlerinin de peritümöral dokuda hasar bıraktığı ve beyin tümörüne bağlı epilepsiye neden olduğu belirtilmiştir (22).

METABOLİK FAKTÖRLER

Beyin tümörlerine bağlı gelişen epilepsinin mekanizmasında hipoksi, asidoz, metabolizma ve perfüzyon arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılammıştır. Tümör içi perfüzyon azalmasına bağlı olarak metabolizma artışı sonucunda hipoksi ve asidoz gelişir. Beyin tümörlerinin gelişimi yeterli kan ile beslenmelerine bağlıdır. Bir taraftan tümör içine yetersiz kan akımı intertisyel hipoksiye neden olur. Bunun sonucunda tümör içinde ve çevre dokuda asidoz oluşur. Diğer taraftan tümörün boyutuna bağlı olarak çevre dokuya yaptığı bası sonucunda çevre dokuda hipoksi gelişir (23). Tüm bu etkilerin sonucunda glial hücre şişmesi ve glial hücre zararı oluşur. Bu şartlar altında astrositik hücre duvarı hücre içine sodyum (Na) alarak epilepsi riskini arttırır. Kraft ve ark.'larının yaptığı çalışmada da asidik ortamda astrositik hücre zarının hücre içine sodyum geçişine izin verdiği ve bunun sonucunda da epilepsi için yeterli olacak aksiyon potansiyellerinin oluştuğu görülmüştür (23).

Hipoksiye cevap olarak glukoz metabolizması artar ve laktat miktarı artış gösterir. Laktat miktarındaki artış epileptik odak oluşumu ile sonuçlanır (13, 24). Tıpkı sodyum artışında olduğu gibi astrositik hücre içinde kalsiyum ve potasyum artışı da epileptojenik aktivite ile sonuçlanır. Fakat magnezyum, kalsiyumun içeri geçişini engelleyerek epileptojenik odak oluşumunu engeller.

Glutamat da epilepsi patogenezi açısından önemli bir nörotransmitterdir. Son çalışmalar, tümörle ilişkili epilepside nöbet aktivitesi ile yüksek hücre dışı glutamat arasında yakın bir bağlantı olduğunu göstermiştir. Glioma ve refrakter epilepsili hastalar, glutamat dekarboksilazın perilezyonel immünoreaktivitesindeki değişikliklerle gösterildiği gibi glutamat konsantrasyonlarında artışa sahiptir. Glutamat, iyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörleri ile etkileşime gire-

rek postsinaptik membranlara etki eden uyarıcı bir nörotransmitterdir. Glutamat reseptörleri, tümör dokusundaki farklılaşma derecesine ve transkripsiyonel kontrole bağlı olarak tümörlerde daha fazla veya daha az sayıda bulunabilir (24).

İnhibitör nörotransmitter GABA nöronal ateşlemeyi engelleyebilir. GABA reseptörünün aşağı regülasyonu, çevredeki mikro ortamın hiperaktivitesine katkıda bulunabilir. GABA reseptörleri GABAA, GABAB ve GABAC reseptörleri olarak sınıflandırılır. Peritümöral dokuda, bu reseptörlerin fonksiyonundaki değişiklikler iyi belgelenmiştir ve esas olarak azaltılmış GABAerjik nörotransmisyonu içerir. Buna karşılık, GBM örneklerinde GABA ile aktivasyon bulunamamıştır. Bu, GABAA reseptörünün düşük grade glial'lerde GBM'e kıyasla daha yüksek seviyelerde eksprese edildiğini ve yanıtların genellikle tümör dokusunda uyarıcı olduğunu gösterir. İlginç bir şekilde, insan tümörüne bağlı dokularda GABA seviyelerinin kontrol dokusundan daha yüksek olduğu ortaya çıktı. GABAerjik aktivite nöbet duyarlılığı ile doğrudan ilişkili olmasa da, verici seviyelerindeki değişikliklerin tümörle ilişkili epilepsiler için nedensel olması muhtemeldir. Bugüne kadar, GABA'nın ve reseptörlerinin tümör kaynaklı epilepside rolü hala büyük ölçüde belirsizdir (24). Bu nörotransmitterlere ek olarak gliomlarda düşük miktarda üretilen kinurenik asit de NMDA reseptörlerinde dezinhibisyon yapar (25).

HİSTOPATOLOJİK FAKTÖRLER

Epilepsinin beyin tümörlerinin seyrinde görülme sıklığı %4 olarak bildirilmiştir (5,6). Beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %40'ında medikal tedaviye dirençli epilepsi başlangıç semptomu olarak görülmektedir fakat dirençli epilepsinin sıklığı tümör tipine göre değişmektedir.

Düşük Dereceli Gliomalar

Düşük dereceli gliomlar tüm merkezi sinir sistemi primer tümörleri içinde %15 oranında görülürler. Genellikle 30-50 yaş arasındaki hastalarda görülürler. Vakaların yaklaşık %60-85'inde epilepsi eşlik eder. Bu tümörlerde ilk tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrasında epilepsi sıklığı azalır fakat bu sonuç tümörün yerleşim yerine ve cerrahi operasyon süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Cerrahi sonrasında vakaların %62.5'inde epilepsi görülmemektedir (26).

Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör

Epileptojenik tümörlerin çoğunluğunu düşük dereceli lezyonlar oluşturmaktadır. Bunlardan, disembriyoplastik nöroepitelyal tümörlerin (DNET) neredeyse %100'ünde nöbet geçirirler. DNET nadir görülen tümörler olmakla birlikte ilk kez 1988 yılında Daumas-Duport ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (27). Kompleks parsiyel nöbet görülmektedir. Bu tümörler tipik olarak yavaş büyüyen ve invazif

olmadıkları için, çoğu vakada DNET yönetiminin birincil amacı nöbetlerin yok edilmesi olmasa da kontrol altına alınmasıdır. Tümör ilişkili nöbetler idiyopatik nöbetlere göre antiepileptik ilaçlara dirençli olma eğilimindedirler. Antiepileptik ilaçların uzun süreli kullanımı bilişsel fonksiyon ve gelişim üzerindeki olumsuz etkileri de dahil olmak üzere kendi içinde önemli riskler taşımaktadır. Bu nedenle genellikle tümör ilişkili nöbetlerde mümkün olduğunca tümörü rezeksiyonu için cerrahi gerekmektedir. Ek olarak, birkaç çalışma da, epileptojenik bir beyin tümörünün radikal olarak çıkarılmasının nöbet özgürlüğünün güçlü ve muhtemelen en güçlü belirleyicisi olduğunu göstermişti (27). Yapılan araştırmalarda cerrahi rezeksiyon sonrası hastaların %90'ında nöbet sıklığında azaldığı, %60'ında ise bir daha nöbet atağı geçirilmediği görülmüştür (17, 27).

Ganglioglioma

1930'da Courville, ganglioglioma terimini, nadir mitotik rakamlara sahip astrositik nöronal bileşenlerden oluşan tümörler olarak tanımladı. Yaklaşık% 50'si kalifikasyonun odak alanlarını göstermektedir. Genel olarak, uzun bir klinik seyir boyunca ortaya çıkan ve spesifik radyolojik özellikleri olmayan benign tümörlerdir. DNET gibi düşük dereceli yavaş büyüyen tümörler grubuna girmesine rağmen, yaklaşık %5'i malign transformasyon gösterir. Genellikle gençlerde görülür ve sıklıla temporal bölgeyi tutar (33). Tümöre bağlı gelişen epilepsi çok sık görülür ve sıklıkla kompleks parsiyel nöbet şeklinde olup, antiepileptik ilaçlara dirençlidir. Tüm ganglioglioma olgularında gross total rezeksiyon uygulanmalıdır. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanmamalıdır. Çalışmalar göstermiştir ki düşük dereceli ganglioglioma hastalarına uygulanan radyoterapi tedavisi sonrasında tümör derecesi yükselmiştir (28).

Meningioma

Meningiom, tüm santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık üçte birini oluşturan en yaygın benign intrakraniyal tümördür. Nöbetler, supratentorial menenjiyomlu hastalarda sık görülür ve bu lezyonları olan bireylerin %10 ila %50'sini etkiler ve sıklıkla ortaya çıkan semptomdur. Beyin tümörü olan hastalarda tekrarlayan nöbetler önemli morbidite, bilişsel sorunlar, araç kullanamama ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Tümörün total çıkartılması sonrasında genellikle prognoz iyidir. Hastaların %80'inin operasyon sonrası şikayetleri tamamen kaybolurken, %62.7'si de epileptik nöbetlerden kurtulur (29).

Glioblastoma Multiforme

Grade IV astrositom olarak da adlandırılan Glioblastom (GBM), hızlı büyüyen ve agresif bir beyin tümörüdür. Yakındaki beyin dokusunu invaze eder, ancak genel-

likle uzak organlara yayılmaz. GBM'ler beyinde de novoda ortaya çıkabilir veya düşük dereceli astrositomdan evrimleşebilir. Yetişkinlerde, GBM en sık serebral hemisferlerde, özellikle beyin frontal ve temporal loblarında görülür. Tüm beyin tümörleri içinde %10-15'lik bir orana sahip olup genellikle orta yaş ve üstü popülasyonda görülür.

Glioma ile ilişkili epilepsi, fokal nöbetler, jeneralize nöbetler veya her ikisi ile kendini gösterebilen bir semptomatik fokal epilepsi türüdür. Epilepsi, düşük dereceli gliomalı hastaların > % 80'inde ve glioblastomalı hastaların % 40-60'ında görülür. Genellikle gliomanın ilk semptomudur. Tümör eksizyon miktarı ile epilepsi nöbetlerinin azalması doğru orantılı olarak azalmaktadır (29). Cerrahi sonrasında verilen kemoterapi ve radyoterapi ile hastaların yaşam ömrü uzamakta, epilepsi sıklığı azalmaktadır (29).

Beyin Metastazları

Beyin metastazları tüm beyin tümörlerinin %10-15'inde görülür (30). Santral sinir sistemine en sık metastaz yapan kanserler sırasıyla; akciğer, meme, malign melanom ve renal hücreli kanserlerdir. Hepatosellüler karsinom ve mesane karsinomu metastazı da daha az sıklıkla olmakla birlikte görülebilmektedir (31). Çalışmalar, cerrahi ve radyoterapi kombinasyonunun hastaların yaşam beklentisini arttırdığını, nüks ve epilepsi insidansını azalttığını göstermiştir. Beyin metastazıyla başvuran olguların ortalama %25-30'unda metastaza bağlı epilepsi saptanmaktadır (32). Bu olgularda yaşam beklentisi, hastanın fiziksel durumuna, metastazın büyüklüğüne, konumuna, tipine ve verilecek tedavinin başarısına göre değişiklik göstermektedir. Ortalama yaşam beklentisi 5 ay ile 30 ay arasında değişmektedir (33).

Lenfoma

Tüm primer beyin tümörlerinin % 0.3-1.5'ini primer santral sinir sistemi lenfoması oluşturur. Histopatolojik olarak yüksek dereceli özelliklere sahiptir. Primer SSS lenfoması olan hastalarda epilepsi ortalama %10'unda görülmektedir (29, 30). Yüksek doz Metotreksat en sık kullanılan kemoterapik ajan olmakla birlikte; radyoterapi ve kemoterapi, genellikle total veya parsiyel cerrahi eksizyondan sonra verilir (34). Ancak 5 yıllık sağkalım oranı % 3-26 olup, sonuçlar çok umut verici görünmemektedir.

ANTI-EPILEPTİK TEDAVİ

Beyin tümörü olan olgular için bazı çalışmalarda, nöbetleri engellemede profilaktik ilaç kullanımının etkili olmadığı bildirilmiştir (35). Öte yandan, yeni nesil

antiepileptik ilaçların profilaktik uygulamasının etkili olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (9). Bu nedenle beyin tümörlerine bağlı epileptik nöbetlerin önlenmesi için profilaktik antiepileptik ilaçların kullanımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Birinci nesil antiepileptik ilaçlar karbamazepin, fenitoin, sodyum valproat, benzodiazepinler; ikinci nesil levetirasetam, lamotrijin, gabapentin ve okskarbazepin olarak sınıflandırılır. Son nesil olarak pregabalin, lakosamid, ve brivarasetam kullanılır. Yapılan çalışmalarda yeni nesillerin birinci nesil ilaçlara göre daha az yan etkisi olduğu için, profilaksi amaçlı yeni nesil ilaçların kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Epileptik nöbetlerin engellenmesi açısından nesiller arası önemli bir farklılık tespit edilmemiş olup, daha sağlıklı sonuçlar için daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümörün cerrahi eksizyonu, antiepileptik tedavide çok önemli bir röle sahiptir. Çalışmalar, tümör rezeksiyonu sonrası DNET ve gangliogliomlarda epileptik nöbet geçiren hastaların% 60'ında nöbetlerde azalma rapor edilmiştir. Çalışmalarda tümör dokusuna ek olarak peritümöral gliozis dokusunu da içererek geniş eksizyon yapılan hastalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde, ortalama sağkalımı etkilememekle birlikte, çıkarılan doku miktarı arttıkça epileptik nöbetlerin sıklığında azalma gözlemlenmiştir. Bu bilgiler ışığında yüksek dereceli tümörlü hastalarda, yaşam kalitesini arttırmak için işlevsel dokulara zarar vermeden maksimum tümör rezeksiyonu tavsiye edilmiştir (36).

SON SÖZ

Epileptik nöbetler beyin tümörlü hastalarda sık görülen ve yaşam kalitesini çok ciddi şekilde etkileyen bir klinik bulgudur. Kesin patogenezi net olarak ortaya konulamadığından antiepileptik ilaçlara yanıt çoğunlukla düşüktür. Metabolik değişimler, perfüzyon bozuklukları, elektrolit dengesi bozuklukları ve enzimatik değişimler epileptojenik odakların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Hücresel mekanizmaları bozarak hücrelerdeki elektriksel aktiviteyi etkilediği için yüksek dereceli beyin tümörlerinin, düşük dereceli beyin tümörlerine göre daha az epilepsiye neden olduğu düşünülmektedir. Kortekse yakın yerleşen tümörlerin daha çok epilepsiye neden olduğu düşünülmektedir. Düşük dereceli beyin tümörlerinde epilepsi sıklığının fazla olması kortekse yakın olmalarına ve yavaş büyümelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Epilepsi gelişiminde tümör yerleşimi ve boyutunun etkisi de göz ardı edilmemelidir. Antiepileptik tedavi seçiminde, histopatolojik özellikler ve cerrahi rezeksiyonun dışında, hastanın ek komorbid durumları ve yaşam kalitesi de dikkate alınarak ilaç seçimini yapmak gerekir. Tümörle ilişkili epilepsi tedavisi için etkili stratejilerin belirlenmesinde, tümör fizyopatolojisinin ortaya konması, önemli bir rehber olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jackson JH: Localized convulsions from tumour of the brain. *Brain* 5): 364- 374, 1882.
2. Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, Montana V, Robel S, Ogunrinu T and Sontheimer H: Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med* 17(10): 1269-1274, 2011.
3. Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA, Cairncross JG and Parney IF: Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma: A single center experience. *J Neurooncol* 96(3): 403-408, 2010.
4. Villanueva V, Codina M and Elices E: Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist* 14(6 Suppl 1): S44-54, 2008.
5. Herman ST: Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis. *Neurology* 59(9 Suppl 5): S21-26, 2002.
6. Chi OZ, Hunter C, Liu X, Tan T and Weiss HR: Effects of vegf on the blood-brain barrier disruption caused by hyperosmolarity. *Pharmacology* 82(3): 187-192, 2008.
7. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O and Hauser WA: Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurol* 4(10): 627-634, 2005.
8. Beaumont A and Whittle IR: The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 142(1): 1-15, 2000.
9. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwarz A, Padovani A and Bonetti B: Epilepsy in cerebral glioma: Timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol* 93(3): 395-400, 2009.
10. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T and Wiestler OD: Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 91(4): 376-384, 1996.
11. Vecht CJ and van Breemen M: Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 67(12 Suppl 4): S10-13, 2006.
12. Norden AD and Blumenfeld H: The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav* 3(3): 219-231, 2002.
13. Schaller B and Ruegg SJ: Brain tumor and seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 44(9): 1223-1232, 2003.
14. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM and Berger MS: Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 108(2): 227-235, 2008.
15. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J and Kanmogne GD: Blood-brain barrier: Structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol* 1(3): 223-236, 2006.
16. Kargiotis O, Markoula S and Kyritsis AP: Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 67(3): 489-501, 2011.
17. Lee MC, Kang JY, Seol MB, Kim HS, Woo JY, Lee JS, Jung S, Kim JH, Woo YJ, Kim MK, Kim HI and Kim SU: Clinical features and epileptogenesis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Childs Nerv Syst* 22(12): 1611-1618, 2006.
18. Bordey A and Sontheimer H: Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res* 32(1-2): 286-303, 1998.
19. Besleaga R, Montesinos-Rongen M, Perez-Tur J, Siebert R and Deckert M: Expression of the lgi1 gene product in astrocytic gliomas: Downregulation with malignant progression. *Virchows Arch* 443(4): 561-564, 2003.
20. Ye ZC and Sontheimer H: Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. *Cancer Res* 59(17): 4383-4391, 1999.
21. Huang L, You G, Jiang T, Li G, Li S and Wang Z: Correlation between tumor-related seizures and molecular genetic profile in 103 chinese patients with low-grade gliomas: A preliminary study. *J Neurol Sci* 302(1-2): 63-67, 2011.

22. Berntsson SG, Malmer B, Bondy ML, Qu M and Smits A: Tumor-associated epilepsy and glioma: Are there common genetic pathways? *Acta Oncol* 48(7): 955-963, 2009.
23. Kraft R, Basrai D, Benndorf K and Patt S: Serum deprivation and ngf induce and modulate voltage-gated na(+) currents in human astrocytoma cell lines. *Glia* 34(1): 59-67, 2001.
24. Schaller B: Brain tumor and seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited (epilepsia 2003; 44:1223-1232). *Epilepsia* 47(3): 661; discussion 661, 2006.
25. Vezzani A, Gramsbergen JB, Speciale C and Schwarcz R: Production of quinolinic acid and kynurenic acid by human glioma. *Adv Exp Med Biol* 294(691-695), 1991.
26. Sanai N, Chang S and Berger MS: Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 115(5): 948-965, 2011.
27. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Jr. and Vedrenne C: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases. *Neurosurgery* 23(5): 545-556, 1988.
28. Ildan F, Tuna M, Gocer IA, Erman T and Cetinalp E: Intracerebral ganglioglioma: Clinical and radiological study of eleven surgically treated cases with follow-up. *Neurosurv Rev* 24(2-3): 114-118, 2001.
29. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E and Vecht C: Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 67(2): 153-171, 2008.
30. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M and Wiemels JL: Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 25(4): 867-890, vii, 2007.
31. Kyritsis AP, Markoula S and Levin VA: A systematic approach to the management of patients with brain metastases of known or unknown primary site. *Cancer Chemother Pharmacol* 69(1): 1-13, 2012.
32. Aragon-Ching JB and Zujewski JA: Cns metastasis: An old problem in a new guise. *Clin Cancer Res* 13(6): 1644-1647, 2007.
33. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwer A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM and Mehta M: Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3): 655-661, 2010.
34. Sioka C and Kyritsis AP: Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 63(5): 761-767, 2009.
35. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA and Cairncross JG: Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology* 54(10): 1886-1893, 2000.
36. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, Hahn WC, Ligon KL, Louis DN, Brennan C, Chin L, DePinho RA and Cavenee WK: Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 21(21): 2683-2710, 2007.