

Bölüm 39

BEYİN METASTAZLARINDA ANTIÖDEM TEDAVİLER

Dilek YILMAZ OKUYAN¹

GİRİŞ

Beyin tümörleri ile ilişkili serebral ödem hem primer hem de metastatik tümörlerde görülebilmekte olup oldukça yaygındır. Beyin ödemi, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ikincil olarak protein açısından zengin plazmanın damar duvarı boyunca parankim içine sızmasından kaynaklanır (1).

Beyin tümörü ödeminin klinik belirtileri, tümörün konumuna tümörün neden olduğu kitle etkisine ve ödemin derecesine bağlıdır. Kontrolsüz serebral ödem, kalıcı nörolojik disfonksiyon ve ölümcül herniasyon ile sonuçlanabilen kafa içi basınç ve akut herniasyon sendromlarına neden olabilir. Beyin ödemi tedavi stratejileri genel önlemler, tıbbi müdahaleler ve invaziv tedavi seçeneklerinden oluşur. Ödemin kesin tedavisi tümörün cerrahi rezeksiyonu olsa da hasta takip ve medikal yönetimin etkisi oldukça önemlidir.

Patofizyoloji

Farklı beyin ödemi tipleri tanımlanmıştır ancak her beyin ödemi tipi için ortak nokta vasküler yaktan beyne artan oranlarda sıvı geçişidir. Beyin ödemi vazojenik, sitotoksik ve interstisyel olarak ayrılmaktadır. Beyin tümörleri ile ilişkili ödem tipik olarak vazojenik kabul edilir.

Normal fizyolojik koşullar altında kan-beyin bariyeri, eksojen hidrofilik moleküllerin santral sinir sistemine pasif olarak girmesine engel olur. Kan-beyin bariyeri bozulması ile ilişkili durumlarda (primer veya metastatik beyin tümörlerin-

de olduğu gibi), plazma sıvısı ve proteinlerinin ekstravazasyonu meydana gelir, bu da vazojenik ödem ve tümör içinde artmış interstisyel sıvı basıncına yol açar (2). Primer ve metastatik beyin tümörlerinde kan-beyin bariyerine yönelik yapılan histolojik çalışmalarda sıkı bağlantı noktalarının kaybedilmesi, artmış pinositotik aktivite ve fenestrasyonların varlığı ortaya konmuştur. Ayrıca, bazal membran kalınlaşmış ve düzensiz olup, perisitler ve astrositler arasındaki etkileşimler azalmıştır (3).

Kan-beyin bariyerinde tümörle ilişkili bozulma iki ana mekanizmadan kaynaklanır:

- Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) (4), glutamat (5) ve lökotrienler (6) gibi tümör damarlarının geçirgenliğini artıran faktörlerin lokal üretimi
- Tümör kapillerlerinde sıkı endotel hücre bağlantılarının olmaması. Bu damarlar VEGF ve bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF, FGF2) (7) gibi anjiyojenik faktörlere yanıt olarak gelişir.

VEGF beyin tümörlerinde kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır. Gliomlar, meningiomlar ve metastatik tümörlerin hepsi VEGF'nin salınımında ve etkisinde artışa neden olur (8). VEGF, tümör hücreleri ile konakçı stromal hücreleri tarafından salgılanır ve öncelikle endotelial hücrelerin yüzeyinde bulunan VEGFR1 ve VEGFR2 reseptörlerine bağlanır. VEGF, beyin parankimine sıvı sızmasına, vazo-

¹ Uzm. Dr. Konya Numune Hastanesi Nöroloji BD. dilekiyilmaz@gmail.com

KAYNAKLAR

- Peritumoral edema. In: *The Gliomas*, WB Saunders, Philadelphia 1999. p.107.
- Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*. 2004;129(4):1011-1020.
- Raslan A, Bhardwaj A, Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):e12.
- Senger DR, Van de Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumorbiology. *CancerMetastasisRev* 1993;12:303.
- Baethmann A, Maier-Hauff K, Schürer L, et al. Release of glutamate and of free fatty acids in vasogenic brain edema. *J Neurosurg* 1989; 70:578.
- Black KL, Hoff JT, McGillicuddy JE, Gebarski SS. Increased leukotriene C4 and vasogenic edema surrounding brain tumors in humans. *AnnNeurol* 1986; 19:592.
- Takahashi JA, Fukumoto M, Igarashi K, et al. Correlation of basic fibroblast growth factor expression levels with the degree of malignancy and vascularity in human gliomas. *J Neurosurg* 1992; 76:792.
- Carlson MR, Pope WB, Horvath S, et al. Relationship between survival and edema in malignant gliomas: role of vascular endothelial growth factor and neuronal pentraxin 2. *ClinCancerRes* 2007; 13:2592.
- Machein MR, Kullmer J, Fiebich BL, et al. Vascular endothelial growth factor expression, vascular volume, and, capillary permeability in human brain tumors. *Neurosurgery* 1999; 44:732.
- Takeito MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II). *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(21):1609-1620.
- Jaworowicz DJ Jr, Korytko PJ, Singh Lakhman S, Boje KM. Nitric oxide and prostaglandin E2 formation parallels blood- brain barrier disruption in an experimental rat model of bacterial meningitis. *Brain Res Bull*. 1998;46(6):541-546.
- Mark KS, Trickler WJ, Miller DW. Tumor necrosis factor-alpha induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin release in brain microvessel endothelial cells. *J Pharmacol. Exp. Ther*. 2001;297(3):1051-1058.
- Broholm H, Rubin I, Kruse A, et al. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. *ClinNeuro- pathol*. 2003;22(6):273-281.
- Intensive and postoperative care of intracranial tumors. In: *Neurological and Neurosurgical IntensiveCare*, 3rd ed, Raven Press, New York 1993. p.309.
- Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):475-487.
- Sorensen AG. Magnetic resonance as a cancer imaging biomarker. *J Clin Oncol*. 2006;24(20):3274-3281.
- Orban JC, Ichai C. Hierarchical strategy for treating elevated intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:440-4.
- Lang EW, Chesnut RM. Intracranial pressure. monitoring and management. *Neurosurg Clin N Am*. 1994;5(4):573-605.
- Nyquist P, Stevens RD, Mirski MA. Neurologic injury and mechanical ventilation. *Neurocrit Care*. 2008;9(3):400-408.
- Tietjen CS, Hurn PD, Ulatowski JA, Kirsch JR. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: options and risks. *Crit Care Med*. 1996;24(2):311-322.
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hébert PC, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:2992.
- Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr NeurolNeurosci Rep*. 2010;10(1):60-67.
- Ansari SF, Bohnstedt BN, Perkins SM, Althouse SK, Miller JC. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections. *J Neurooncol*. 2014;118(1):117-122.
- Sayegh ET, Fakurnejad S, Oh T, Bloch O, Parsa AT. Anticonvulsant prophylaxis for brain tumor surgery: determining the current best available evidence. *J Neurosurg*. 2014;121(5):1139-1147.
- Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro Oncol* 2019; 21:424.
- Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kasner SE, Kimberly WT, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (2014) 45:1222-38.
- Nath F, Galbraith S. Theeffect of mannitol on cerebral white matter watercontent. *J Neurosurg* 1986; 65:41.
- Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral bloodflow. *J Neurosurg* 1986; 64:754.
- Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, et al. Increases in spinal fluid osmolarity induced by mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31:584.
- Ropper AH. Management of raised intracranial pressure and hyperosmolar therapy. *Pract Neurol*. 2014;14(3):152-158.
- Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008; 70:1023.
- Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med* 2008; 36:795.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010;96(1):103-114.
- Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*. 2004;129(4):1011-1020.
- Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):597-602.
- Lim-Fat MJ, Bi WL, Lo J, et al. Letter: When Less is More: Dexamethasone Dosing for Brain Tumors. *Neurosurgery* 2019; 85:E607.
- Kehlet H, Binder C, Blichert-Toft M. Glucocorticoid maintenance therapy following adrenalectomy: assessment of dosage and preparation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:37.

38. Sturdza A, Millar BA, Bana N, et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1041-1048.
39. Batchelor TT, Sorensen AG, diTomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11:83.
40. Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, et al. Corticosteroid use in patient with glioblastoma at first or second-relapse treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Oncologist* 2010; 15:1329.