

Bölüm 40

BEYİN METASTAZI OLAN HASTALARDA ANTİEPİLEPTİK KULLANIMI

Selin YETKİNEL¹

EPİDEMİYOLOJİ

Metastatik beyin tümörleri erişkinlerde en sık rastlanan beyin tümörleridir. İnsidansı, yapılan çalışmalarda %9-17 olarak bildirilmekle beraber kesin insidansı bilinmemektedir (1, 2). Bazı beyin metastazlarının asemptomatik kalması veya ilerlemiş primer hastalığı olan kişilerde semptomatik lezyonların bile göz ardı edilebilirliği nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar gerçek insidansı yansıtmayabilir (3).

Beyin metastazı olan hastalar genellikle baş ağrısı, nöbetler, bilişsel değişiklikler ve paraziler gibi nörolojik belirtiler gösterir. Nöbetler başlangıç belirtisi olarak veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Metastazlı hastaların yaklaşık %35'inde nöbet vardır, %20'sinde ilk semptomdur. Hastalığın seyri sırasında nöbet görülme oranı artar (4-6). Nöbetler genellikle parankimal metastazın bir tezahürüdür, fakat leptomeningeal metastazın bir belirtisi de olabilir (7).

Beyin metastazı olan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansı primer tümör patolojisine göre de değişir. Beyin metastazı olan 470 hastayı içeren bir retrospektif seride, hastaların %24'ünde tümörle ilişkili nöbetler görülmüştür. Meme kanseri olan bireylerin %16'sında ve gastrointestinal metastazlıların % 21'inde nöbetler meydana gelirken, nöbet insidansı akciğer kanseri hastalarında %29 ve melanomlularda %67 olarak saptanmıştır (8).

Tümör tipine ek olarak, tümör yerleşimi de epilepsi insidansını etkiler. Örneğin, yüzeysel kor-

тикаl alanlarda bulunan tümörlerde daha yüksek olasılıkla nöbetler izlenmektedir. Temporal lob, frontal lob veya insula bölgeleri de nöbet gelişimindeki yüksek riskli bölgelerdir. Multifokal hastalığı olan hastalarda soliter tümörü olanlara göre daha yaygın olduğu bildirilmektedir (9).

PATOFİZYOLOJİ

Beyin metastazlarına bağlı nöbetlerin patofizyolojik özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, değişen nöronal bağlantılar, vasküler geçirgenliğin bozulması, bozulmuş glial hücre fonksiyonu gibi çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Tümör dokusu nöbet odağı olabildiği gibi tümör; büyüme, inflamasyon, ödem veya nekroz gibi doku değişikliklerine neden olarak da nöbet aktivitesini tetikler.

Kanserli hastalarda en sık nöbet nedeni beyin metastazı olmasına rağmen; tümör çevresindeki vazojenik ödem, elektrolit dengesizlikleri, kemoterapötikler veya paraneoplastik sendromlar gibi kanserle ilişkili nöbetlerin başka nedenleri olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca radyoterapi (RT) ilişkili nekroz, metastazın neden olduğu kanama, iskemik lezyonlar, daha az sıklıkla karşılaşılan demiyelinizan lezyonlar, beyin apseleri, tüberkülomlar, nörosistiserkoz, herpes simpleks ensefaliti (HSE) ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi viral enfeksiyonlarda klinik bulguların ortaya çıkmasındaki sebep olabilir.

¹ Uzman Doktor, Batkent Tıp Merkezi, mail: selinyetkinel@gmail.com

Tablo 4. Status Epileptikus Tedavisi (11)

Nöbet Süresi	Evre	Tedavi
0 dk	Evre I	Solunum ve dolaşım kontrolü, laboratuvar testleri planlanması, IV glukoz+thiamine
10-30 dk	Evre II	Diazepam 5-10 mg IV bolus (Maks hız 5 mg/ dk) Gereğinde 20 mg'a kadar tekrarlanabilir Klonazepam 1 mg IV bolus (Maks hız 0.5 mg/ dk) Gereğinde 5 dk sonra 2. doz yapılabilir Damaryolu yoksa: *Diazepam rektal 10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir (Maks 20 mg) * Midazolam IM10 mg (yaşlı ve <50 kg ise 5 mg) (10 dk sonra 2. doz yapılabilir) *Midazolam bukkal 10 mg uygulanır 2.basamak: Fenitoin 18 mg/ kg (15-20 mg/kg) IV (50 mg/dk, yaşlı hastalarda 25 mg/dk) Valproat 30 mg/kg (15-30 mg/kg) IV (3-6 mg/kg/saat) Levetirasetam 30 mg/kg (30-60 mg/kg) IV, en az 10 dk'da bolus Lakosamid 200-400 mg IV bolus, 3-5 dk içinde
30-90 dk	Evre III	Propofol 2 mg/kg IV bolus, gereğinde 2.doz yapılabilir 5-10 mg/kg/saat idame, EEG'de burst-supresyon paterni sonrası 1-3 mg/kg/saat idame Thiopental 100-250 mg IV bolus (20 saniye), nöbet kontrolü sağlanana kadar 2-3 dakikada bir 50 mg doz tekrarı, EEG'de burst-supresyonu hedefleyerek genellikle 3-5 mg/kg/ saat idame Pentobarbital 5-15 mg/kg IV bolus, EEG'de burst-supresyon patternini hedefleyerek genellikle 0.5-3 mg/ kg/saat idame Midazolam 0.1-0.3 mg/kg IV bolus (4 mg/dk), EEG'de burst-supresyonu hedefleyerek genellikle 0.05-0.4 mg/kg/saat idame
>90 dk	Evre IV	Randomize kontrollü çalışma yoktur. Evre III'deki anestetik ilaçlara devam edilebilir.

tikus hastalarında dirençli SE (DSE) durumu söz konusudur.

Süper-dirençli Status Epileptikus: 24 saat veya daha uzun süreli genel anestezi tedavisine rağmen SE durumunun sürmesi ya da tekrarlaması durumunu ifade eder.

Dirençli status epileptikus ve süper-dirençli SE tedavisi yoğun bakım ünitesinde yapılmalıdır. IV anestetiklere ek olarak magnezyum infüzyonu, piridoksin, steroid/immüterapi, ketojenik diyet, rezektif cerrahi uygulanabilir. Bunların dışında kullanılacak alternatif tedavilerde özellikle immüterapi ve hipotermi ön plana çıkmaktadır (11).

KEMOTERAPİ İLİŞKİLİ NÖBET PROFİLAKSİSİ

Kemoterapi tedavisine bağlı nöbetlerin profilaksisinde benzodiazepinlerin kullanılması güncel bir uygulamadır. Örneğin busulfan uygulamasından

önce ve 24 saat sonrasına kadar uygulanan anti-konvülsan profilaksi busulfan kullanımına bağlı nöbetleri kontrol altına alınmasında etkilidir. Bu tedavi için kullanılan fenitoin, busulfan klerensini arttırdığı ve böylece kararlı durum konsantrasyonunu azalttığı için tercih edilmemektedir (28).

Oral ve intravenöz klonazepam, lorazepam, diazepam, fenobarbital ve klobazam dahil olmak üzere diğer antiepileptik ilaçlar kemoterapi ilişkili nöbetlerin profilaksisinde tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Current oncology reports. 2012;14(1):48-54.
2. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. Brain tumor pathology. 2016;33(1):1-12.
3. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. Journal of neuro-oncology. 2005;75(1):5-14.

4. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):421-30.
5. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *The lancet oncology*. 2012;13(9):e375-e82.
6. Lynam LM, Lyons MK, Draskowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(7):634-8.
7. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759-72.
8. Oberndorfer S, Schmal T, Lahrmann H, Urbanits S, Lindner K, Grisold W. The frequency of seizures in patients with primary brain tumors or cerebral metastases. An evaluation from the Ludwig Boltzmann Institute of Neuro-Oncology and the Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002;114(21-22):911-6.
9. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*. 134: Elsevier; 2016. p. 267-85.
10. Glantz M, Cole B, Forsyth P, Recht L, Wen P, Chamberlain M, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(10):1886-93.
11. Grubu TNDEÇ. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği 2015. 2015.
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
13. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro-oncology*. 2013;15(7):961-7.
14. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997;38(3):353-62.
15. Hildebrand J. Management of epileptic seizures. *Current opinion in oncology*. 2004;16(4):314-7.
16. Maschio M, Albani F, Baruzzi A, Zarabla A, Dinapoli L, Pace A, et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *Journal of neuro-oncology*. 2006;80(1):97-100.
17. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, Pace A, Fabi A, Vidiri A, et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. *Journal of neuro-oncology*. 2011;104(1):205-14.
18. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian R, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Annals of oncology*. 2001;12(2):217-9.
19. Simó M, Velasco R, Graus F, Verger E, Gil M, Pineda E, et al. Impact of antiepileptic drugs on thrombocytopenia in glioblastoma patients treated with standard chemoradiotherapy. *Journal of neuro-oncology*. 2012;108(3):451-8.
20. Weller M, Gorlia T, Cairncross J, Van Den Bent M, Mason W, Belanger K, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology*. 2011;77(12):1156-64.
21. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy & Behavior*. 2011;20(1):20-3.
22. Maschio M, Dinapoli L, Mingoia M, Sperati F, Pace A, Pompili A, et al. Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report on efficacy and tolerability. *Journal of neurology*. 2011;258(11):2100-4.
23. Kilpatrick E, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia*. 1996;37(6):534-8.
24. Maschio M, Dinapoli L, Vidiri A, Muti P. Rash in four patients with brain tumor-related epilepsy in monotherapy with oxcarbazepine, during radiotherapy. *Journal of neurology*. 2010;257(11):1939-40.
25. Maschio M, Dinapoli L, Vidiri A, Pace A, Fabi A, Pompili A, et al. The role side effects play in the choice of antiepileptic therapy in brain tumor-related epilepsy: a comparative study on traditional antiepileptic drugs versus oxcarbazepine. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2009;28(1):60.
26. Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(3):349-54.
27. Salinsky M, Storzbach D, Spencer D, Oken B, Landry T, Dodrill C. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology*. 2005;64(5):792-8.
28. Hassan M, Öberg G, Björkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1993;33(3):181-6.