



# Bölüm 6

## Beyin Metastazları

Vildan KAYA

### Epidemiyoloji, Risk Faktörleri

Yetişkinlerde en sık görülen intrakranial tümör; beyin metastazlarıdır. Primer beyin tümörlerinden çok daha fazla görülür ve kanser hastalarının da yaklaşık %20'sinde beyin metastazı gelişebilmektedir. Son yıllarda tedavide ve nörolojik görüntülemelerdeki gelişmelerle bu oranın daha da artması beklenmektedir. Beyin metastazlarının en sık nedeni; akciğer kanseri (%30-%80), meme kanseri (%5-%30), malign melanom (%5-%20), renal hücreli karsinom (%5-%11) ve gastrointestinal kanserler (%1-%4)'dir (1-3).

Beyin parankimine hematogen yolla ulaşım kan beyin bariyeri (KBB) sayesinde sıkı bir şekilde denetlenmektedir. KBB; beyni çevreleyen bir özel endotel tabaka, bazal membran, astrositler ve perisitlerle kaplıdır (4). Beyin metastazı oluşumunda KBB'nin ikili bir rolü vardır. Merkezi sinir sistemini kanser hücrelerinin girişine karşı güçlü bir bariyer oluştururken, beyindeki ekstrasözasyon ve proliferasyon sırasında da tümör hücrelerinin korunmasında aktif role sahiptir (5). Tümör hücreleri beyin parankimine ulaştıkları zaman glial hücreler tarafından tümör hü-

relerinin büyümesi için uygun ortamı hazırlayan sitokinler ve büyüme faktörlerinin sentezi artar (6).

Sistemik hastalığın kontrol altında olduğu hastalarda beyin metastazı görülme sıklığının artmaya başlaması klinisyenleri de zorlamaktadır. Bu sorunu aşabilmek için KBB'ni geçebilen ve beyin metastazlarını hedefleyen yeni hedeflenmiş birçok ajan geliştirilmektedir. Beyin metastazı gelişmiş hastalarda ise halen en etkili tedavi radyoterapi (RT)'dir. Oligometastatik beyin metastazında da radyocerrahi önemli bir tedavi seçeneğidir.

### Klinik ve Semptomlar

Nörolojik semptomlarla başvuran her onkoloji hastasında aksi gösterilinceye kadar beyin metastazı öncelikle düşünülmelidir. En sık karşılaşılan semptomlar; yorgunluk, baş ağrısı, motor kayıp, güçsüzlük, mental durumda değişiklik, ataksi, epileptik nöbet veya konuşma zorluğudur. Klasik olarak gün içerisinde azalan 'beyin tümörü baş ağrısı' hastaların oldukça az bir kısmında görülür. Sıklıkla bulantı, kusma ve mental

<sup>1</sup> Prof. Dr. Vildan KAYA, Medstar Antalya Hastanesi-Memorial Sağlık Grubu Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Antalya Bilim Üniversitesi vildansimsir@yahoo.com

SRS veya WBRT uygulanması gerekebilir. Tekrar WBRT uygulaması gereken hastalarda 20 Gy (1.8-2 Gy fraksiyon dozlarıyla) uygulanabilir.

## Kaynaklar

1. Kamar FG, Posner JB. Brain metastases. *Semin Neurol.* 2010;30(3):217-35.
2. Schouten LJ, Rutten J, Huvencers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002;94(10):2698-2705.
3. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, et al. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(1):1-6.
4. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 2002;200(6):629-38.
5. Wilhelm I, Molnár J, Fazakas C, et al. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int J Mol Sci.* 2013;14(1):1383-1411.
6. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin.* 2003;21(1):1-23.
7. Kuo T, Recht L. Optimizing therapy for patients with brain metastases. *Semin Oncol.* 2006;33(3):299-306.
8. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8-23.
9. Barajas RF, Cha S. Imaging diagnosis of brain metastasis. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:55-73.
10. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol.* 1988;45(7):741-744.
11. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51.
12. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-514.
13. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(4):419-25.
14. Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer* 2010;116(18):4238-47.
15. Canney P, Murray E, Hughes JD et al. A Prospective Randomised Phase III Clinical Trial Testing the Role of Prophylactic Cranial Radiotherapy in Patients Treated with Trastuzumab for Metastatic Breast Cancer - Anglo Celtic VII. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(8):460-4.
16. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):25-30.
17. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013;15(10):1429-37.
18. Gondi V, Pugh S, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3810-6.
19. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
20. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(17):1485-9.
21. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1049-1060.
22. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040-1048.
23. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-1672.
24. Lunsford L Dade, 2016, 2nd edition, pg:237.

25. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044.
26. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409.
27. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291-298.
28. Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases  $\leq 2$  cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):87-93.
29. Fahrig A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases-results from three different dose concepts. *Strahlenther Onkol* 2007;183(11): 625-630.
30. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1040-1048.