

## EPİTELYAL OVER KANSERLERİNDE BEYİN METASTAZLARI

Dr. Murat Gültekin<sup>1</sup>, Dr. Güldeniz Aksan<sup>2</sup>, Dr. Nasuh Utku Doğan<sup>2</sup>, Dr. Melih Velipaşaoğlu<sup>2</sup>,  
Dr. Polat Dursun<sup>3</sup>, Dr. Kunter Yüce<sup>2</sup>, Dr. Ali Ayhan<sup>3</sup>

### ÖZET

Epitelyal over kanserleri en letal genital tümörlerdir. Son yıllarda; giderek artan oranda over kanserlerinin beyin metastazları rapor edilmektedir. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi'nde tedavi edilmiş ve beyin metastazı olan beş over kanseri olgusunun kliniko-patolojik yönleri geçmiş literatür ile karşılaştırılarak sunulmuştur. Beyin metastazı insidansı <%1'di. İlk ameliyattan sonra beyin metastazı gelişmesi için gerekli median süre 27.3 aydı. Üç hastada çoklu; iki hastada ise birer tane beyin metastazı vardı. Bu metastazlar dört hastada serebral bir hastada ise serebellar yerleşim gösteriyordu. Hastaların üçünde teşhis anında ekstra-kraniyel hastalık mevcuttu. Beyin metastazına yönelik tüm hastalara radyoterapi verilirken üç hastaya radyoterapi ile beraber kemoterapi de verilmişti. Ortalama hastalıksız sağkalm 2,07 yıl iken, genel beş yıllık sağkalm %20'idi. Beyin metastazları belirlendikten sonra ortalama yaşam süresi 1.05 yıldır.

**Anahtar Kelimeler:** Epitelyal over kanserleri, beyin metastazları, uzak metastaz, evre IV hastalığı

### ABSTRACT

Epithelial ovarian carcinomas are the most lethal genital tumors. Within the last years; there is an increasing number of reports about the brain metastasis of epithelial ovarian carcinomas. In this manuscript; we re-reviewed five ovarian cancer patients with brain metastasis who were treated at Hacettepe University including a comparison of their clinicopathologic characteristics with the previously published literature. Overall incidence of brain metastasis was <1%. Median time for the brain metastasis was 27.3 months after the initial surgery. Three patients had multiple and two patients had solitary brain metastasis. Localization of the metastasis were cerebral in four and cerebellar in the remaining one patient. Three patients had extra-cranial metastasis during the initial diagnosis. Brain metastasis were treated with radiotherapy in all patients concomitant with chemotherapy in three patients. Median disease free survival was 2,07 years and overall five year survival rates was 20%. Median survival was 1,05 years after the diagnosis of brain metastasis.

**Key words:** Epithelial ovarian carcinomas, brain metastasis, distant metastasis, stage IV disease.

### GİRİŞ

Epitelyal over kanserleri jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanıdır. Hastaların yaklaşık üçte ikisi ileri evrede başvurmaktadır (1). Diğer jinekolojik kanserlerde olduğu gibi, akciğer ve karaciğer uzak metastazların halen en sık görüldüğü yerler olsa da; son yıllarda beyin metastazlarında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Optimal sitedüksiyondaki ba-

şarının artması ve platin tabanlı kemoterapilerin kullanımına girmesine bağlı olarak artan ortalama yaşam süresinin beyin metastazlarındaki son yıllar içerisinde görülen bu artışın sebebi olabileceği öne sürülmektedir (4-11). Bununla birlikte, bu hastaların tedavisinde halen bir görüş birliği yoktur.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1981-2001 yılları arasında primer over kanseri

Geliş tarihi: 25/07/2007

Kabul tarihi: 04/09/2007

<sup>1</sup>Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ÇANKIRI

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ANKARA

İletişim: Dr. Murat GÜLTEKİN

Çankırı Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ÇANKIRI

Tel: (0 312) 447 96 06

Faks: (0 312) 447 53 03

E-posta: mrtgultekin@yahoo.com

**Tablo 1**—Beyin Metastazı Olan Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Vakalar	Yaş	Histo	CTX	SLL	Zaman*	Semptom	Ca125	Lokalizasyon	Met. Sayısı	Tedavi	Sağkalım†
I	60	Seröz	T+P	Yok	25,2	Fokal	189	Serebrum	Multiple	RTX	0,96
II	55	Endo	T+P	(-)	18,7	Konvulziyon	248	Serebrum	Soliter	RTX+CTX	14,76
III	52	Seröz	T+P	(+)	21,6	Konvulziyon	1210	Serebellum	Multiple	RTX+CTX	5,64
IV	39	Undiff.	PAC	Yok	32,0	Konvulziyon	23	Serebrum	Multiple	RTX+CTX	2,88
V	35	Endo	T+P	(-)	39,0	Fokal	689	Serebrum	Soliter	RTX	39

CTX: Kemoterapi, RTX: Radyoterapi, T: Taksol, P: Platin,

\*Tanı ile beyin metastazı gelişene kadar geçen süre (ay)

†Beyin metastazı sonrası sağkalım (ay).

nedeniyle tedavi edilen ve takiplerinde beyin metastazı saptanan hastaların klinik ve patolojik özellikleri incelenip literatür ışığında tartışılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, 1981-2001 yılları arasında bölümümüze başvuran ve primer epitelyal over kanseri nedeni ile tedavi edilip, takiplerinde beyin metastazı saptanan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Tüm hastalara primer cerrahi tedavi olarak total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu, infrakolik omentektomi ve appendektomi ile beraber tumoral debulking uygulanmıştır. Borderline tümörler, non-epitelyal ve metastatik over kanserleri çalışma dışında bırakılmıştır. Toplamda ulaşılan 632 epitelyal over kanseri hastasından beş tanesinde beyin metastazı saptanmıştır. Bu hastaların yaşı, tumor histolojisi, grade ve evresi, hastaliksız sağkalım, beyin metastazlarının lokalizasyonu, sayısı ve metastaza yönelik tedavileri primer olarak incelenmiş, gerekli bilgiler hastane dosyaları ve özel onkoloji takip formlarından elde edilmiştir.

## SONUÇLAR

20 yıllık sürede kliniğimizde tedavi edilen epitelyal over kanserli hastaların sadece 5 tanesinde beyin metastazı tespit edildi. Bu oran tüm epitelyal over kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktaydı. Beyin metastazı olan hastaların ortalama yaşı 48.2 idi (range 35-60 yıl). Beyin metastazı olan hastalardaki histolojik tipler seröz (n=2), endometroid (n=2) ve undiferansiye (n=1) over kanseri şeklindeydi. Beyin metas-

taşı olan tüm hastalar evre IIIc ve grade 3'tü. Dört hastaya 6 siklus Taxol + Platin kemoterapisi, bir hastaya da dört siklus PAC (Siklofosamid+Adriamycin+Cisplatin) kemoterapisi primer sitoredüksiyon sonrası adjuvant tedavi olarak verilmişti. SLL yapılan üç hastanın ikisinde residual hastalığa saptanmamıştı. Primer cerrahiden ortalama 27.3 ay sonra beyin metastazları saptanmıştı. Metastaz öncesi dört hastada Ca-125 seviyeleri normalden yüksekti. Hastalardaki başvuru semptomları, iki hastada fokal nörolojik semptomlar, üç hastada ise konvülsiyon şeklindeydi. Dört hastada metastaz lokalizasyonu serebral hemisferde iken, bir hastada da serebellumdaydı. Üç hastada metastazlar multiple iken, iki hastada soliter metastaz saptanmıştı. Hastaların üçünde beyin metastazı saptandığı anda ekstra-kranial hastalık da mevcuttu (bir hastada lenfatik metastaz, bir hastada peritoneal karsinomatosis ve bir hasta da karaciğer ve kolon metastazı vardı). Beyin metastazına yönelik olarak tüm hastalara radyoterapi verilirken, üç hastaya radyoterapi ile beraber kemoterapi de verilmişti (ifosfamide + vepeside, ifosfamide, cisplatin). Ortalama hastaliksız sağkalım 2,07 yıl iken, genel beş yıllık sağkalım %20'idi. Beyin metastazları belirlendikten sonra ortalama yaşam süresi 1.05 yıldır (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Epitelyal over kanserleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen jinekolojik kanserler içinde en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Amerikan Kanser Derneği 1999 yılında 25.200 yeni over kanseri vakası tespit edildiğini ve bunların 14.200'nün hastalıkları nedeniyle öldüğünü rapor etmiştir. Geçen dekada yeni tanı konan over kanseri

vakaları %30, over kanserine bağlı ölümler ise %18 oranında artmıştır. Sitoredüktif cerrahideki gelişmeler ile platin tabanlı kemoterapilerin kullanıma girmesi bu hastalarda beklenen ortalama yaşam süresini giderek arttırmıştır. Son yıllarda beyin metastazlarında görülen artışın nedeninin hastalığın biyolojik davranışında meydana gelen bir değişiklikten ziyade kemoterapötik ilaçların ve destek tedavilerinin etkin olarak kullanımına bağlı olarak yaşam sürelerindeki

artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (1-11). Platin tabanlı kemoterapilerin beyin omurilik sıvısına yetersiz geçici de beyin metastazlarını açıklamada ortaya sürülmüşse de, yeterli destek bulamamıştır (12-15).

İntraperitoneal ve retroperitoneal yayılım, over kanserlerinin primer yayılma mekanizmalarıdır. Over kanserlerinde beyin metastazlarının gelişim mekanizması henüz netleşmemiştir. Esasen Virchow-Robin perivasküler boşluklardan hematojen yolla ol-

**Tablo 2—HUTF’de Tedavi Edilen Hastaların, Literatür Derlemesi ile Karşılaştırılması**

	Literatür Derlemesi (%) <sup>4</sup>	HÜTF (%)
İnsidans	1.01	0.8
Ortalama Hasta Yaşı (range)	55.5 (31-79)	48.2 (35-60)
Evre		
I	10.8	
II	11.9	
III	57.2	100
IV	20.1	
Histoloji		
Seröz	72.1	40
Müsinöz	3.6	
Endometroid	15.4	40
Şeffaf Hücreli	1.9	
Undifferansiye	7.0	20
Grade		
I	3.7	
II	34.4	
III	61.9	100
Metastaz Sayısı		
Soliter	42.6	40
Multiple	51.0	60
İzole Meningeal	6.4	
Metastaz Lokalizasyonu		
Serebral	75	80
Serebellum	11	20
Diğer	14	
Beyin Metastazına Kadar Geçen Süre (range)*	19.5 (0-126)	27.3 (18.7-39)
Metastaz Sonrası Ortalama Yaşam Süresi (range)*	6 (0-76)	12.6 (0.96-39)
Ekstrakranial Hastalık	63.8	60
Semptomlar		
KİBAS	38.8	
Fokal Nörolojik	11.2	40
Konvülsiyon	5	60
Diğer	45	
Ca-125 Yüksekliği	87	80

\*Ay

duğu düşünülmeyle beraber, retrograd lenfatik yayılım ya da kranial kemik metastazını takiben direk invazyon ile de yayılabildiği bildirilmiştir (4).

Literatürde 2003 yılına kadar bildirilmiş 190-200 arasında beyin metastazı vakası mevcuttur (4, 9-15). Bu çalışmalarda; tedaviye yanıtın ve hastalısız sağ kalımın iyi olması beyin metastazı için öngörülen en önemli risk faktörleridir. Evre, histoloji (seröz), yüksek grade ve negatif SLL bazı raporlarda anlamlı bulunmuşsa da; universal olarak kabul edilmemiştir. Ancak, eldeki verilere göre hastaların primer tedaviye yanıtları ve toplam yaşam süreleri ne kadar uzun olursa, beyin metastazları gibi atipik prezentasyonlar için risk de artmış olacaktır (4, 9-16).

Her ne kadar vaka sayımız az olsa da, 2003 yılında yapılan bir literatür derlemesi ile karşılaştırıldığında hasta serimizin pek çok yönünün ile literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (Tablo 2) (4). Burada görüldüğü gibi, beyin metastazları oldukça nadir olup, tüm hastaların %1'inden azında izlenmektedir. Vakaların büyük bir bölümü ileri evre ve yüksek grade'lerde görülmekle birlikte evre 1-2, grade 1-2 hastalarda da beyin metastazları bildirilmiştir. Beyin metastazları, en sık seröz histolojide bildirilmekle beraber, tüm histolojik tiplerde olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, unfavorable histolojik tiplerde beklenilenden daha da sık değildir. Hastaların %42'sinde soliter, %51'inde de birden çok lokalizasyonda beyin metastazları bildirilmiştir. En sık serebrum olmakla beraber, serebellum, meningeal ve medulla spinaliste de metastazlar rapor edilmiştir. Beyin metastazlarına kadar geçen süre ortalama 19.5 ay, metastaz sonrası yaşam ise ortalama 6 ay olarak rapor edilmiştir. Tanı esnasında vakaların %63.8'inde ekstrakranial hastalık mevcut olduğu bildirilmektedir. Artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar en sık saptanan başvuru şikayetleri olup, fokal nörolojik bulgular ve konvülsiyonlar ile takip edilmektedir (sırayla %38.8, %23.5 ve %11.2). Ca-125 düzeyleri, metastaz öncesi vakaların %80'inden fazlasında yüksek düzeylerde seyretmekle beraber, beyin metastazları için belirgin bir eşik değeri içermemektedir (14, 17-19). Ayrıca, normal düzeylerde de beyin metastazları bildirilmiştir. İki hastamızda beyin metastazı negatif SLL sonrası gelişmiştir. Literatürde de 40'a yakın vaka bildirilmekle beraber,

negatif SLL'nin bağımsız bir belirleyici faktör olarak gösterilmemiştir (14).

Beyin metastazı gelişen vakalarda, birden çok tedavi modalitesi denenebilir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ile beraber son zamanlarda gama knife cerrahileri ile de oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak, yapılan derleme yazılarda genel görüş en iyi yanıtların multi-modal tedaviler ile alındığıdır. Bizim hastalarımızın tedavi modaliteleri multidisipliner bir yaklaşım ile değerlendirilmiştir. Hastaların genel durumu, metastazların lokalizasyonu ve çapları nedeni ile hiç bir hastamızda cerrahi uygun görülmemiştir. Ancak yine de ortalama yaşam süreleri literatürde bildirilen vakalar ile benzer olduğu saptanmıştır. Metastazların lokalizasyonu, sayısı, hastaların genel durumu (koma hali) ve ekstrakranial hastalığın kontrolü beyin metastazı sonrası kabul görmüş prognostik faktörlerdendir. Evre, grade ve hasta yaşı da öne sürülmüş olsa da, genel bir fikir birliği yoktur (3, 4, 10, 14, 16, 18-20).

Sonuç olarak, over kanserlerinde beyin metastazı giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Artmış yaşam süresi ve tedaviye yanıtın iyi olması kabul görmüş en önemli risk faktörleridir. Beyin metastazını takiben genel yaşam süresi tüm gelişmelere rağmen henüz tatmin edici düzeyde değildir.

## KAYNAKLAR

1. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3488-94.
2. Bonnefoi H, A'Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P, Shepherd JH, Gore ME. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1999 Mar;17(3):767-75.
3. Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, A'Hern RP, King DM, Fisher C, Bridges JE, Blake PR, Barton DP, Shepherd JH, Kaye SB, Gore ME. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):982-6.
4. Kumar L, Barge S, Mahapatra AK, Thulkar S, Rath GK, Kumar S, Mishra R, Dawar R, Singh R. Central nervous system metastases from primary epithelial ovarian cancer. *Cancer Control.* 2003 May-Jun;10(3):244-53.

5. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 1993 Nov 18;329(21):1550-9.
6. Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, Oleson J, Dodge R, Montana G, Clarke-Pearson DL. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol.* 1992 Oct;10(10):1553-60.
7. Ross WM, Carmichael JA, Shelley WE. Advanced carcinoma of the ovary with central nervous system relapse. *Gynecol Oncol.* 1988 Jul;30(3):398-406.
8. Deutsch M, Beck D, Manor D, Brandes J. Metastatic brain tumor following negative second-look operation for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1987 May;27(1):116-20.
9. Corn BW, Greven KM, Randall ME, Wolfson AH, Kim RY, Lanciano RM. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases. *Obstet Gynecol.* 1995 Dec;86(6):955-9.
10. McMeekin DS, Kamelle SA, Vasilev SA, Tillmanns TD, Gould NS, Scribner DR, Gold MA, Guruswamy S, Manne RS. Ovarian cancer metastatic to the brain: what is the optimal management? *J Surg Oncol.* 2001 Nov;78(3):194-200.
11. LeRoux PD, Berger MS, Elliott JP, Tamimi HK. Cerebral metastases from ovarian carcinoma. *Cancer.* 1991 Apr 15;67(8):2194-9.
12. Larson DM, Copeland LJ, Moser RP, Malone JM Jr, Gershenson DM, Wharton JT. Central nervous system metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986 Dec;68(6):746-50.
13. Geisler JP, Geisler HE. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995 May;57(2):246-9.
14. Anupol N, Ghamande S, Odunsi K, Driscoll D, Lele S. Evaluation of prognostic factors and treatment modalities in ovarian cancer patients with brain metastases. *Gynecol Oncol.* 2002 Jun;85(3):487-92.
15. Piura B, Glezerman M, Galper Y, Segal S, Cohen Y. Brain metastases in epithelial ovarian carcinoma; two case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990 Jul-Aug;36(1-2):203-8.
16. Sood A, Kumar L, Sood R, Sandhu MS. Epithelial ovarian carcinoma metastatic to the central nervous system: a report on two cases with review of literature. *Gynecol Oncol.* 1996 Jul;62(1):113-8.
17. Mikami M, Suzuki A, Takehara K, Komiyama S, Ishikawa M, Hirose T. A case of ovarian cancer with remote metastases, with emphasis on changes in tumor marker values. *Gynecol Oncol.* 2003 Aug;90(2):462-5.
18. Cooper KG, Kitchener HC, Parkin DE. Cerebral metastases from epithelial ovarian carcinoma treated with carboplatin. *Gynecol Oncol.* 1994 Nov;55(2):318-23.
19. Plaxe SC, Dottino PR, Lipsztein R, Dalton J, Cohen CJ. Clinical features and treatment outcome of patients with epithelial carcinoma of the ovary metastatic to the central nervous system. *Obstet Gynecol.* 1990 Feb;75(2):278-81.
20. Cormio G, Maneo A, Colamaria A, Loverro G, Lissoni A, Selvaggi L. Surgical resection of solitary brain metastasis from ovarian carcinoma: an analysis of 22 cases. *Gynecol Oncol.* 2003 Apr;89(1):116-9.