

# Primeri bilinmeyen tek beyin metastazı: Yalnız beyin nüksü

Primary unknown solitary brain metastasis: brain recurrence alone

Güliden BAYIR ANGIN, Mert SAYNAK, Zafer KOÇAK, Alaattin ÖZEN, Ruşen COŞAR ALAS,  
Vuslat YÜRÜT ÇALOĞLU, Murat ÇALOĞLU, Fusun TOKATLI, Cem UZAL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Elli üç yaşında erkek olgu baş ağrısı, sol kolda güçsüzlük yakınmalarıyla başvurdu. Kranyal tomografi ve manyetik rezonans (MR) incelemede sağ parietal bölgede lezyon belirlendi ve eksize edildi. Histopatolojik inceleme sonucu lezyonun skuamöz hücreli karsinom metastazı olduğu belirlendi. Olguya 30 Gy / 10 fr tüm beyin ışınlaması yapıldı ve ardından lezyon bölgesine 10 Gy / 5 fr ek doz uygulandı. Sol kolda güçsüzlük şikayeti ile 24 ay sonra tekrar servisimize başvuran olgunun MR tetkikinde sol parietal lob yerleşimli yeni lezyon belirlendi. İkinci seri 25 Gy / 10 fr parsiyel beyin radyoterapisi uygulanan olgunun nörolojik şikayetlerinde kısmi palyasyon sağlandı. Bu olgu ışığında tek beyin metastazlı hastalardaki tedavi seçenekleri tartışıldı ve literatür özetlendi.

**Anahtar sözcükler:** Soliter beyin metastazı; cerrahi, radyocerrahi; primeri bilinmeyen tümör; tüm beyin ışınlaması.

A 53-year-old male patient presented with complaints of headache and paresis in left arm. Cranial computerized tomography and magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a mass in the right parietal region. The solitary tumor was removed by craniotomy. Histological examination showed that it was a squamous cell carcinoma metastasis. The patient subsequently underwent whole brain radiotherapy for a total dose of 30 Gy in 10 fractions and conventional external-beam boost irradiation of 10 Gy in 5 fractions to the tumor margins. He remained disease free until 23 months later. He returned to our clinic with left arm paresis after 24 months. In the left parietal lobe a new lesion was determined on his MRI scan. Partial brain reirradiation at a dose of 25 Gy in 10 fractions was performed. There was a partial regression of symptoms after radiotherapy. In the light of this patient, we reviewed the literature and discussed the treatment strategies of patients with solitary brainmetastasis.

**Key words:** Solitary brain metastasis; surgery, radiosurgery; unknown primary tumour; whole brain radiotherapy.

Sistemik hastalığa sahip kanser hastalarının yaklaşık %40'ında görülen beyin metastazları bu hastalardaki morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Beyine en sık yayılım yapan primer maligniteler akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, böbrek hücreli kanser ve melanomdur. Meme, kolon ve renal hücreli karsinom sık olarak tek beyin metastazına neden olurken, melanom ve akciğer kanserinde ise genellikle multipl metastaz gelişmektedir.<sup>[1]</sup> Beyin metastazı olan hastaların %15 kadarında ise primer hastalık bulunmamaktadır.<sup>[2]</sup>

Ölüm nedeni beyin metastazından çok primer malignite olduğundan beyin metastazı olan hastalara palyasyon amaçlayan tedaviler uygulanmaktadır.<sup>[3]</sup> Beyin metastazlarında radyoterapi (RT) ile medyan sağkalım 4-6 aya çıkmakta, seçilmiş hastalarda 1-2 yıllık sağkalım elde edilebilmektedir. RT ile Karnofsky Performans Skoru'nda 10-20'lik artış, hastaların 2/3'ünde ciddi nörolojik bozukluklarda düzelme, 1/3 olguda orta derecede nörolojik semptomlarda düzelme sağlanabilmektedir.<sup>[4]</sup> Bu nedenle, kortikosteroid kullanımı ve tüm beyin ışınlaması (TBI) beyin metastazlı hastaların stan-

dart tedavisi olmuştur. Bu tedavi hastaların %70-90'ında semptomlarda geçici de olsa rahatlama sağlamaktadır.<sup>[5]</sup>

Bununla birlikte son yıllarda tek beyin metastazlı hastalarının tedavi yaklaşımında değişiklik olmuştur. Günümüzde metastatik patolojilere yaklaşım daha agresif olup primer tümörün tedavisinin yanında metastatik lezyonların tedavisinin de sağkalım süresini artıracak inancı hakimdir. Yapılan randomize çalışmaların sonuçları tek beyin metastazı olan hastaların daha agresif tedavilerden fayda görebileceğini göstermektedir.

Bu yazıda primeri bilinmeyen tek beyin metastazlı bir olgunun tedavisi ve klinik seyri sunuldu.

### OLGU SUNUMU

Elli üç yaşındaki erkek olgu, Ağustos 2004'de sol kolda güçsüzlük, titreme şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde sol üst ekstremitede 4/5, her iki alt ekstremitede 3/5 kas gücü kaybı izlendi. Çocuk felci geçirdiği öğrenilen olgunun muayenesinde bilateral alt ekstremitelerde atrofi ve deformite görüldü.

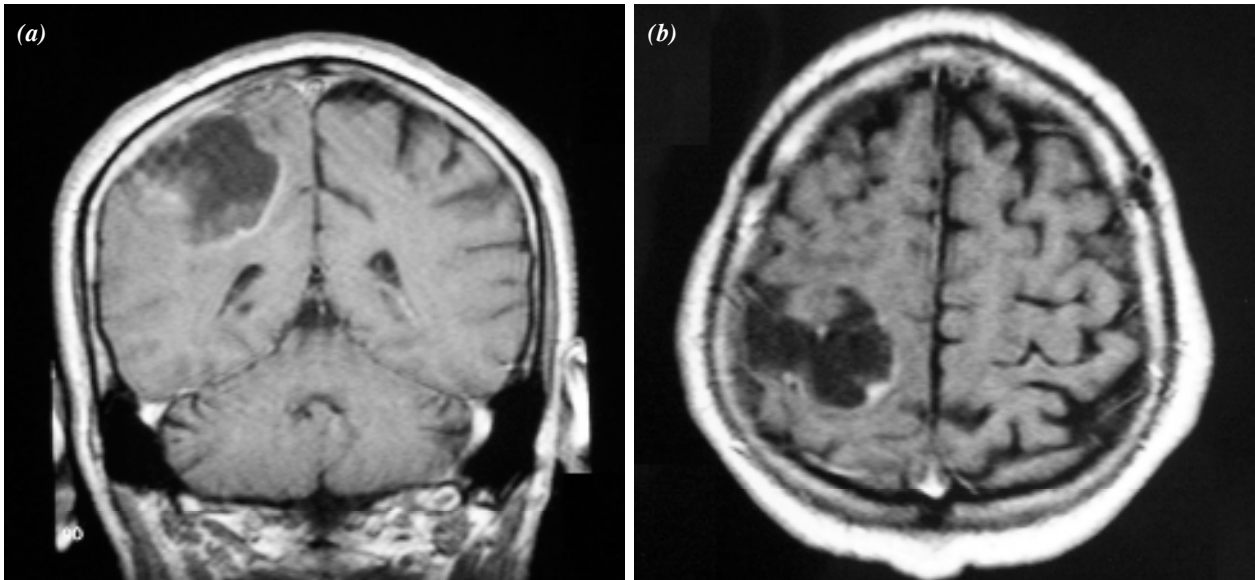
Beyin tomografisi ve MR incelemesinde sağ parietal bölgede 7x5x4 cm boyutlarında çevresel kontrast tutulumu olan ve ortası nekrotik görü-

nümde sağ ventriküle bası yapan kitle imajı belirlendi (Şekil 1). Yine bu dönemde yapılan kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, rutin idrar mikroskopisi, boyun, toraks ve batin tomografilerinde patoloji saptanmadı.

Sağ parietal kraniyotomi ile 25.8.2004 tarihinde kitlenin mikroskopik gross total eksizyonu yapılan olgunun, ameliyat sonrası çekilen beyin MR incelemesinde rest tümör izlenmedi. Histopatolojik değerlendirme sonucu -ön planda skuamöz hücreli karsinomu düşündürülen- karsinom metastazı olarak bildirilen olguya 21.9.2004-8.10.2004 tarihleri arasında Co-60 cihazı ile tüm beyine 30 Gy / 10 fr ve tümör lojuna 10 Gy / 5 fr ek doz eksternal RT uygulandı.

Başvurdaki tetkikler tekrarlandığı halde primer hastalığı bulunamayan olgu izleme alındı, fakat kontrollerine gelmedi. Sağ kolda güçsüzlük ve baş ağrısı şikayetleri ile iki yıl sonra polikliniğimize başvuran olgunun triplejik olduğu ve sağ üst ekstremitede de 2/5 kas gücü kaybı olduğu belirlendi.

Kranyal MR'da sol parietal bölgede kortiko-subkortikal alanda nekrotik karakterde kitle, çevresinde ödem alanı, sağ parieto-okspital alanda ameliyat sonrası değişiklikler ve gliozis izlendi (Şekil 2).



Şekil 1. (a, b) Koronal ve aksiyal MR kesitlerinde sağ parietal bölgede 7x5x4 cm boyutlarında çevresel kontrast tutulumu olan ve ortası nekrotik görünümde sağ ventriküle bası yapan kitle imajı görülmekte.

Lezyonun motor kortekse yakınlığına bağlı oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle ameliyat düşünülmemesi üzerine 1.5 cm çaplı lezyona yönelik olarak radyocerrahi önerildi. Olgunun bu tedaviyi kabul etmemesi üzerine ikinci seri eksternal RT planlandı.

Olguya 31.08.2006-19.09.2006 tarihleri arasında tümör lojuna yönelik olarak sol yan alandan 6 MV ve ön-arka karşılıklı alanlardan 18 MV foton ile 25 Gy / 10 fr eksternal RT uygulandı.

## TARTIŞMA

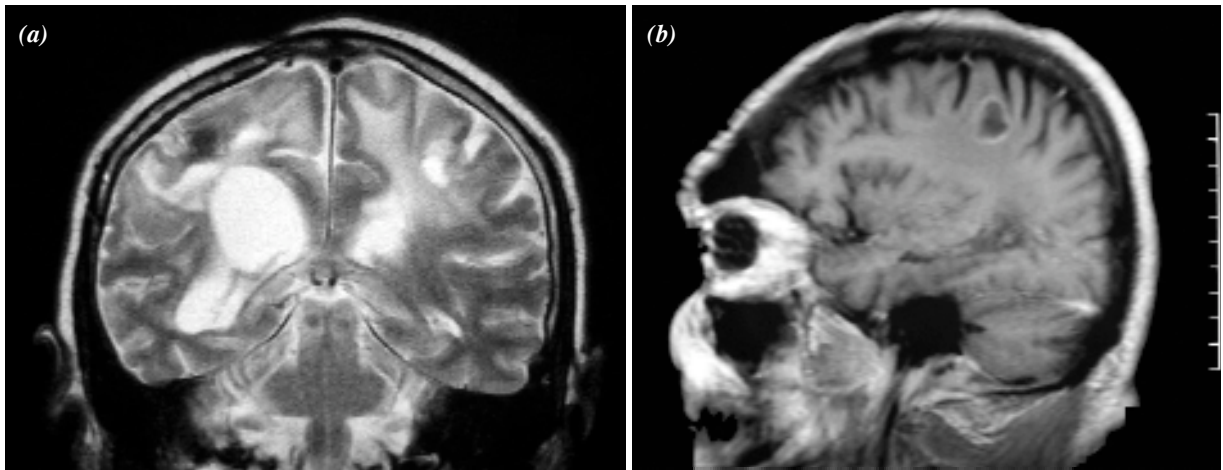
Kanser hastalarında sık görülen beyin metastazı, aynı zamanda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Beyin metastazı ortaya çıkan hastalarda yaşam beklentisi kısadır. Tedavi edilmeyen hastaların sağkalım süresi yaklaşık 1 aydır.<sup>[6]</sup> Kortikosteroid kullanımı peritümöral ödem tedavisinde etkili olup hastaların önemli bir kısmında semptomatik düzelme sağlamaktadır.<sup>[7]</sup> Tüm beyin radyoterapisi ile ortalama sağkalım süresi 4-6 aya çıkarılabilmektedir.<sup>[8,9]</sup> Olguların çoğunda 1-3 metastaz (%70-80) varken yalnızca %20-30'unda metastaz sayısı üçten fazladır.<sup>[10]</sup> Ölüm nedeni olguların %30-50'sinde beyin metastazının ilerlemesi %50-70'inde ise ekstrakranial hastalığın ilerlemesidir.<sup>[11]</sup>

Uygulanacak tedavinin seçiminde nörolojik tablo, primer tümörün evresi, serebral metastazla-

rın sayısı, büyüklüğü ve yerleşim yeri dikkate alınmalıdır. Yaş, performans durumu ve ekstrakranial hastalığın durumu ise beyin metastazlı hastalarda sağkalımı etkileyen diğer faktörlerdir.<sup>[12]</sup>

Tek beyin metastazı olan hastalarda lezyonun eksizyonunun sağkalıma katkısını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Noordjik ve ark.<sup>[13]</sup> medyan sağkalım süresinin yalnız TBI uygulanan hastalarda 6 ay, cerrahi ve TBI uygulanan hastalarda ise 10 ay olduğunu bildirmişlerdir (p=0.04). Patchel ve ark.<sup>[14]</sup> soliter beyin metastazlarının eksizyonunu takiben TBI uygulanmasının yalnız tüm beyin radyoterapisi ile tedaviden daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarında rezeksiyon ardından 50 Gy / 28 fr TBI ile beyinde herhangi bir bölgede ortaya çıkan nüks oranı (18% ve 70%) ve metastaz bölgesindeki nüks oranları (10% ve 46%) ve beyin metastazına bağlı ölüm riski azalmış (14% ve 44%), fakat genel sağkalım süresinde anlamlı fark ortaya çıkmamıştır (medyan 48 ve 43 hafta).<sup>[14]</sup>

Radyocerrahi, soliter beyin metastazlı hastaların tedavisinde kullanılabilir diğer cerrahi dışı tedavi seçeneğidir. Özellikle küçük, çevre dokusuna invaze olmamış iyi sınırlı lezyonlar radyocerrahi için uygundur. RTOG'un 1-3 beyin metastazı belirlenmiş 331 hastanın değerlendirildiği 9508 numaralı randomize çalışmasında medyan sağkalım süresi TBI ve stereotaksik ek doz uygulanan



Şekil 2. (a) Koronal MR kesitinde sağ parietal bölgedeki ameliyat alanı ve sol parietal bölgede 24 ay sonra ortaya çıkan yeni lezyon; (b) sagittal MR kesitinde sol parietal bölgede ortaya çıkan lezyon izlenmektedir.

hastalarda 6.5 ay, yalnız TBI uygulanan hastalarda ise 4.9 ay bulunmuştur ( $p=0.0393$ ).<sup>[15]</sup>

Tek beyin metastazı olan hastalarda TBI'nın amacı rezeksiyon bölgesi ve beyin parankiminin diğer bölgelerindeki mikroskopik rezidüel hastalığın ortadan kaldırılmasıdır. 'Trans-Tasman Radiation Oncology Group' Çalışması'nda (TROG 98.05) cerrahi ya da radyocerrahi uygulanan soliter beyin metastazlı hastalarda tüm beyin radyoterapisinin değeri araştırılmıştır. Erken kapatılan çalışmanın 19 hastayı içeren analizinde gruplar arasında genel ve hastalısız sağkalım açısından bir fark saptanmazken tüm beyin radyoterapisi uygulanan hasta grubunda Merkezi Sinir Sistemi nükslerinde azalma eğilimi belirlenmiştir (%30 ve %78,  $p=0.12$ ).<sup>[16]</sup> Aoyama ve ark.<sup>[17]</sup> 3 cm ya da daha küçük 1-4 beyin metastazı olan 120 hastaya yalnız TBI ya da yalnız radyocerrahi uygulamışlardır. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan hasta grubunda nüks oranının anlamlı oranda az olduğu belirlenmiş (%46.8 ve %76.4,  $p<0.001$ ); buna karşılık sağkalım süresi (medyan 7.5 ay ve 8 ay) ve sistemik ve nörolojik fonksiyonların korunmasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Aktif sistemik hastalığı olan ya da performans durumu kötü hastaların yalnız TBI ile tedavi edilebileceği bildirilmektedir.<sup>[18]</sup>

Randomize çalışmaların sonuçları ameliyat sonrası TBI yapılan hastalara tümör bölgesine ek doz verilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Rades ve ark.<sup>[19]</sup> soliter beyin metastazı eksize edilmiş 33 hastayı 40 Gy TBI ve aynı dozda TBI ve metastaz bölgesine 10 Gy ek doz uygulanan gruplara randomize etmişlerdir. Sonuçta ek doz uygulanan hasta grubunda lokal kontrol ve genel sağkalım anlamlı oranda daha iyi bulunmuştur. Cerrahi ardından yalnızca TBI uygulanan hasta grubundaki 17 hastanın tamamı kaybedilmiştir ve medyan sağkalım süresi 9 aydır (3-26 ay). Ek doz uygulanan hasta grubundaki 16 hastanın 9'u (%56) kaybedilmiştir ve medyan sağkalım süresi 14 aydır (4-46 ay).

Birçok yazar, primer hastalığın kontrol altında olduğu tek beyin metastazlı hastalarda uzun yaşam süresi elde edebilmek için metastaza yönelik agresif tedavi uygulanmasını önermektedir. Schu-

eller ve ark.<sup>[20]</sup> rezeksiyon, intraoperatif radyoterapi ve tüm beyin radyoterapisi uygulanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı bir olguda dokuz yıllık tümörsüz sağkalım süresi bildirmişlerdir. Bir başka olgu sunumunda, endometriyum kanseri tanılı bir hastada radikal histerektomi ve beyindeki lezyonun rezeksiyonunu takiben uygulanan TBI ile yedi yıllık sağkalım süresi bildirilmiştir.<sup>[21]</sup>

Beyin metastazı ortaya çıkmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada sadece beyin metastazı olan hastaların ekstrakraniyal metastazları olan hastalara göre daha uzun sağkalıma sahip oldukları belirlenmiştir.<sup>[22]</sup> Primeri bilinmeyen tek beyin metastazı tanılı hastalarda prognozun multipl metastazlı hastalardan daha iyi olduğu belirtilmektedir.<sup>[18]</sup> Olgumuzun başvurusu sırasında yapılan klinik ve radyolojik tetkiklerde başka bir metastaz bölgesi saptanmamıştır.

Olgumuzda gerek başvuruda gerekse nüks belirlendikten sonra yapılan klinik ve radyolojik incelemelerde primer hastalık belirlenememiştir. Primer hastalığın belirlenmesinde PET, sınırlı da olsa bir katkı sağlamaktadır.<sup>[23]</sup> Yine de hastaların büyük bir bölümünde başvuruda ve klinik seyir boyunca primer hastalık belirlenememektedir.<sup>[24,25]</sup> Yayımlanmış bir otopsi serisinde olguların %16'sında primer hastalığın bulunamadığı bildirilmiştir.<sup>[26]</sup>

Bildirilen az sayıda çalışma klinik progresyon ortaya çıkan beyin metastazlı hastaların ikinci seri konvansiyonel radyoterapiden fayda görebileceğini göstermektedir.<sup>[27,28]</sup> Cooper ve ark.<sup>[27]</sup> çoğu 10 fraksiyonda 30 Gy TBI uygulanmış 52 erişkin hastaya 10 fraksiyonda 25 Gy ikinci seri radyoterapi uygulamışlar ve hastaların %42'sinde nörolojik fonksiyonlarında en az bir seviye iyileşme görüldüğünü saptamışlardır. İkinci seri radyoterapiyi takiben ortalama sağkalım süresi ise beş ay olarak belirlenmiştir.

## SONUÇ

Beyin metastazı kanser hastalarında kısa sağkalım süresinin bir habercisi kabul edilmekte ve bu hastalar palyasyon amaçlayan tedavi yöntemleri ile tedavi edilmektedirler. Son yıllarda karşıla-

tırmalı çalışmalara dayanan bilgiler tek metastazlı hastaların daha agresif tedavi yöntemlerden fayda görebileceğini göstermektedir. Cerrahi özellikle olumlu prognostik faktörlere sahip tek beyin metastazlı hastaların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Olgumuz iki yıl hastaliksız yaşaması nedeniyle tek beyin metastazlı hastalarda cerrahi girişimin sonuca katkısı açısından örnek ve ekstrakranial primer ya da başka metastatik hastalık saptanmadan ortaya çıkan beyin nüksü ile atipik klinik seyri açısından dikkat çekicidir.

### KAYNAKLAR

- Ewend MG, Carey LA, Morris DE, Harvey RD, Hensing TA. Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(6):537-47.
- Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78(8):1781-8.
- Cascino TL. Neurologic complications of systemic cancer. *Med Clin North Am* 1993;77(1):265-78.
- Özkök S. İleri evre akciğer kanserlerinde palyatif tedavi yaklaşımları; palyatif radyoterapi. *Solunum Dergisi* 2001;3(2):190-3.
- Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):229-38.
- Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, Nordman E. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998;30(3):296-9.
- Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148(6-7):477-87.
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(1):1-9.
- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980;7(6):529-41.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45(7):741-4.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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.
- Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005;31(4):256-73.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711-7.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, 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.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, 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):1665-72.
- Roos DE, Wirth A, Burmeister BH, Spry NA, Drummond KJ, Beresford JA, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). *Radiother Oncol* 2006;80(3):318-22.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-91.
- Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev* 2005;31(4):247-55.
- Rades D, Raabe A, Bajrovic A, Alberti W. Treatment of solitary brain metastasis. Resection followed by whole brain radiation therapy (WBRT) and a radiation boost to the metastatic site. *Strahlenther Onkol* 2004;180(3):144-7.
- Schueller P, Schroeder J, Micke O, Moustakis C, Willich N. 9 years tumor free survival after resection, intraoperative radiotherapy (IORT) and whole brain radiotherapy of a solitary brain metastasis of non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2006;45(2):224-5.
- Sawada M, Inagaki M, Ozaki M, Yamasaki M, Nakagawa H, Inoue T, et al. Long-term survival after brain metastasis from endometrial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1990;20(3):312-5.
- Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic

- factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001;32(2):129-36.
23. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. *Radiology* 2005;234(1):227-34.
24. Salvati M, Cervoni L, Raco A. Single brain metastases from unknown primary malignancies in CT-era. *J Neurooncol* 1995;23(1):75-80.
25. Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989;149(5):1076-80.
26. Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille P, Cvitkovic E, Contesso G, Spielmann M, et al. Metastases from cancers of unknown primary site. Data from 302 autopsies. [Article in French] *Presse Med* 1991;20(29):1369-73. [Abstract]
27. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990;174(3 Pt 1):883-5.
28. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, Shaw EG. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(3):585-90.