

METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİ

Prof Dr. M. Şerefettin CANDA (*), Dr. Tülay CANDA (*), Dr. E. Metin GÜNER (**), Dr. D. Ümit ACAR (**), Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU (*), Dr. Nagihan YALÇIN (*), Dr. Safiye AKTAŞ (*), Dr. Tansu MERTOL (**), Dr. Saffet ERK (**), Dr. Arif ÖSÜN (**), Dr. Ünal KİRİŞOĞLU (**), Dr. Engin UÇAR (**)

ÖZET: Metastatic brain tumours. Beyini ve üzerini örten meninkslerin, diğer dokulardan gelişmiş olan neoplazilerce invazyona uğraması sıktır. Bunların çoğu karsinomlardır. Supratentoriyal lokalizasyon daha çoktur ve erişkinde daha çok izlenir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki ve sağaltımdaki gelişmelere karşın, metastatik tümörlerin kötü prognozu konusunda ilerleme yeterli değildir. İlginç bulunan bu konuda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 14 yıl içinde saptadığımız 22 metastatik tümör olgusu, yeniden histopatolojik (Adenokarsinom 6 olgu, epidermoid karsinom 5 olgu, invaziv duktal karsinom 2 olgu, tiroid folliküler karsinom 2 olgu ile birer olguda malign melanom, malign lenfoma, meme mukoid karsinomu ve indif. karsinom metastazıdır) ve klinik-patolojik özellikleri ile incelenerek sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Metastatik tümörler

SUMMARY: The invasion of the brain and the meninges by the primary neoplasms is seen frequently. The brain paranchyme metastases consist of 37% in adult (25-30%) and 4.2% in children of the brain tumours. Most of them are carcinomas and they are pulmoner (35%), breast (20%), skin (melanoma (10%), kidney (10%), gastrointestinal tract (5%) metastases respectively. The most common localisation is supratentorial. In spite of today's developing imaging and treatment methods, the management against the poor prognostic factors of metastatic tumors is insufficient. By the way of this interesting subject we reexamined the clinicopathologic properties of the 22 metastatic tumour cases which we had examined in 14 years. The 15 men and 7 were woman of the 22 cases in the series. The mean age of the whole series was 58, 57 in men and 60.4 in women. The 90% of the cases were above 40 years and 54% were above 60 years. The major localisation was supratentorial. Pulmoner metastases were the most common, the breast and the thyroid followed it respectively. Histologically the most of them were epidermoid carcinoma and adenocarcinoma. The survival had been longer in cancer by the imaging and treatment methods, thus the insidance of metastases increased, against of this, the poor prognosis is one of the important problems in daily medicine.

KEY WORDS: Metastatic tumours

GİRİŞ

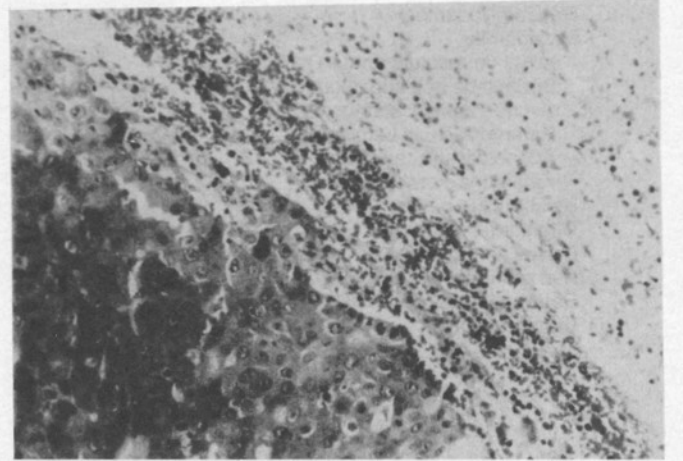
Beynin ve onları örten meninkslerin, diğer dokulardan gelişmiş olan neoplazilerce invazyona uğratılması sıktır. Ayrıca, periferik sinirler, sinir kökleri ve ganglionlar da invazyona uğrayabilir (Tablo 1). Multipl metastazlar, soliter olanlardan daha çok görülür (3). Metastatik dokunun çevresindeki beyin dokusunda, aşırı ödem gelişir.

Metastazlar, başlıca iki yolla oluşur: a) Direkt lokal invazyon, komşu dokulardan olur, b) Kan yolu ile metastaz, arteriel ve vertebral ven pleksusu ile gelişir (1-4) (Tablo 2). Komşuluk yolu ile invazyon, özellikle beyinde önem gösterir. Komşu organ ve dokuların çeşitli tümörleri direkt ve lokal invazyon yapabilir.

Örneğin hipofiz adenomları, kafatası kemikleri ve omurgalardan gelişen çeşitli tümörler ile kulak ve mastoid anturum, paranasal sinusların, nasofarinksin, paratiroid ve kafa derisinin karsinomları, orbital tümörler, olfaktor nöroblastom vb. Ayrıca, retroperitoneal nöroblastom ve Ewing sarkomu spinal duramatere invazyon yapar (Tablo 3).

Beyin parankim metastazlar, tüm beyin tümörlerinin, erişkinde % 37 (% 25-30'sini, çocukta % 4.2'sini yapar (3, 5, 6). Bunların çoğunluğu karsinomdur (Tablo 4). Sıklık sırasıyla akciğer (% 35), meme (% 20), deri (melanom) (% 10), böbrek (% 10) ve sindirim yolu (% 5) tümörleridir (3, 5). Bunlar, beyin metastatik tümörlerinin yaklaşık % 80'ini kapsar (Tablo 4). Çok seyrek olarak, prostat, ovarium ve mesane tümörlerinin metastazları da görülür. Ayrıca, koryokarsinom az görülen bir tümör olmakla birlikte, beyin metastazı sıktır (1-4).

Spinal intrameduller metastaz çok seyrektir ve en sık toraks düzeyinde görülür. Çoğunlukla akciğer (% 50)'den, daha az olarak meme, böbrek ve melanom metastazı izlenir (7).



Resim 1: Beyinde akciğer epidermoid karsinom metastazı (DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı. 6670/94 HE, X100).

TABLO 1 : MERKEZ SİNİR DİZGESİNDE, METASTATİK TÜMÖRLERİN YAYILIM YERLERİ.

Metastatik yayılım yerleri

- I. Beyin, meninksler
- II. Periferik sinirler, sinir kökleri, ganglionlar

Çoğu metastazlar, daha damarsal bir yapı gösteren, beyin gri maddesinde ve özellikle de korteks ak madde-gri madde sınırında yer alır.

Metastatik tümörler beyinde, beyincikten daha çok görülür. Parankimal metastazların % 80'i supratentoriyaldir. Bu durum, beyin ağırlığı ve damarsal yapısı ile ilişkilidir. Örneğin, beyin ağırlığının % 13'ünü yapan beyincikte, intrakraniyal metastazlarında % 15'i görülür. Beyinde daha büyük bir

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı.

TABLO 2 : MERKEZ SİNİR DİZGESİNDE, METASTATİK TÜMÖRLERİN YAYILIM YOLLARI**Metastatik yayılım yolları**

- I. Direkt yayılım yolları
- II. Kan yolu ile yayılım (Hematojen)
 - Arteriel
 - Vertebral ven pleksüsü

TABLO 3 : KOMŞULUK YOLUYLA, DİREKT-LOKAL İNVAZYON YAPAN, MSD'NİN METASTATİK TÜMÖRLERİ**Metastatik tümörler: I. direkt lokal invazyon**

- Hipofiz adenomu
- Paragangliom(Kemodektom) (Glomus jugulare)
- Kafatası ve omurganın birincil tümörleri
 - Osteom
 - Kondrom ve osteokondrom
 - Osteoklastom
 - Osteojenik tümörler
 - Osteosarkom
 - Kondrosarkom
 - Fibrosarkom
 - Miksosarkom
 - Kondrom
 - Rabdomiyosarkom
- Karsinomlar
 - Kulak ve mastoid antrum karsinomu
 - Serüminöz bez adenokarsinomu
 - Üst nazofarinks karsinomu
 - Paranasal sinus karsinomu
 - Adenoid kistik karsinom
 - Kafa derisi karsinomu
 - Sellüler blue nevüs
 - Olfaktor nöroblastom
 - Orbital tümörler
- Spinal duramatere invazyon yapan komşu neoplaziler
 - Retroperitoneal nöroblastom
 - Ewing sarkomu

TABLO 4 : BEYİNDE HEMATOJEN METASTAZ YAPAN TÜMÖRLER**Metastatik tümörler: II. Hematojen metastaz**

- Akciğer karsinomu (% 35)
- Meme karsinomu (% 20)
- Böbrek (% 10), mide ve barsak (% 5), prostat, tiroid karsinomu
- Testisin embriyoner karsinomu
- Koriokarsinom
- Malign melanom (% 10)
- Sarkomlar
 - Kondrosarkom
 - Leiomyosarkom
 - Rabdomiyosarkom
 - Fibrosarkom
 - Alveolar soft tissue sarkom
 - Kaposi sarkom

kitle oluşturur. Beyin sapında çok azdır. A. cerebri media'nın suladığı alanda, en çok görülür.

Günümüzde gelişen görüntüleme yöntemlerinin sağladığı tüm olanaklara karşın, metastatik beyin tümörleri, çoğu zaman daha önce düşünülmeyen bir birincil tümörü, beklenmedik bir biçimde, ilkin bildiren geç bir bulgu olarak izlenmektedir. Kimi zaman, bu durum, patolojide frozen (donuk kesit) incelemesi sırasında, mikroskopik olarak saptanmaktadır.

Günlük klinik-patolojik uygulama içinde çok önemli bir yer tutması ve üzerinde az durulan, güncel bir konu olması nedeniyle, ilginç bulunan metastatik beyin tümörlerinin patolojisi, bu çalışmanın konusunu oluşturmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

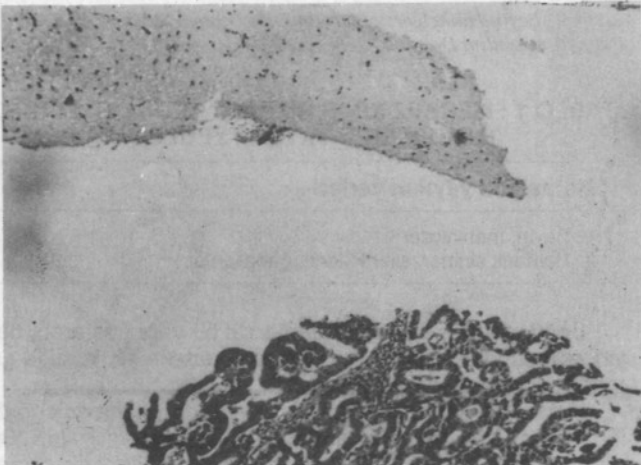
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 1979-1994 döneminde saptanan yaklaşık 500 beyin tümörünün 38'i metastatik olup, bunların içinden seçilen 22 olgu (Tablo 5), Bu çalışmanın gereğini oluşturmuştur. Bu olgular, yeniden histopatolojik olarak ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir. Olguların lokalizasyon, yaş, cins dağılımı ve birincil tümörün yeri açısından dağılımı yapılmıştır.

BULGULAR

Dizideki 22 olgunun 15'i erkek, 7'si kadındır (Tablo 5). Ortalama yaş, tüm dizide 58, erkeklerde 57, kadınlarda 60.4'tür. Olguların % 91'i 40 yaşın, % 54'ü de 60 yaşın üstündedir. Lokalizasyon yönünden, olguların 18'inde beyin, 4'ünde spinal, birinde de hem beyinde, hem spinaldir. Beyincikteki metastatik 3 olgunun 2'sinde, ayrıca beyinde de metastaz vardır. Beyindeki olguların çoğu frontal lobdadır (9 Olgu) (Tablo 6).

Histolojik açıdan, epidermoid karsinom (9 Olgu) (Resim 1), adenokarsinom (6 Olgu) (Resim 2), invaziv duktal karsinom (2 Olgu), tiroid folliküler karsinomu (2 Olgu) ile birer olgudan oluşan malign melanom (Resim 3), malign lenfoma, mukoid karsinom ve indif, karsinom metastazı vardır (Tablo 7).

Bu olguların % 91 (20 Olgu)'i karsinom metastazıdır. En çok akciğer karsinomu (7 Olgu), sonra meme karsinomu (3 Olgu) ve tiroid karsinomu (2 Olgu) izlenmiştir. Ayrıca mide, endometrium, böbrek, maksiller sinus kökenli birer olgu ile yeri belirlenemeyen 5 olgu vardır (tablo 8).



Resim 2 : Beyinde adenokarsinom metastazı (DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı 8672/93).

TABLO 5 : DİZİDEKİ OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

NO.	ADI	Yaş/Cins.	Lokalizasyon	Birincil	Histolojik tanı	Yaşam
1. 3173/85 (3349/85-452/86)	İ.İ.	50/E	LF	Akciğer	Adenokars. met.	7 ay
2. 137/86	D.Ö.	45/E	T ₇ -L ₁	-	Adenokars. met.	-
3. 4096/87	N.G.	62/K	Post. Fossa	Meme	Mukoidkars. met.	4ay
4. 4188/87	Y.S.	76/K	L ₄	Tiroid	Folik. kars. met.	-
5. 1426/89	A.B.	29/E	Kiasma Optik.	Maksil. Sinus	Epider. kars. met.	-
6. 384/89	M.Ö.	69/E	RTP	Akciğer	M.M.	8ay
7. 2061/89	K.A.	60/E	L ₁₋₂	Akciğer?	Adeno. kars. met.	-
8. 3970/90	H.S.	72/K	RT	Meme	İnv. dukt. kars. met.	-
9. 4915/90	A.A.	57/E	RF	-	Papil. kars. met.	-
10. 5068/90	A.G.	21/E	L. Sfen. Kanat	M.L.	M.L.	-
11. 5496/90	K.T.	63/E	RP	-	Epid. kars. met.	-
12. 6361/90	S.T.	64/E	L ₄	Böbrek?	Adenokars. met.	-
13. 735/91	M.U.	48/E	Beyincik	G.I.S.	Adenokars. met.	2ay
14. 2034/91	A.G.	77/E	LF	Akciğer	Epid. kars. met.	3ay
15. 2585/93	ED.	50/K	LF	Tiroid	Folik. kars. met.	-
16. 7215/93	H.D.	44/K	RP	-	Epid. kars. met.	-
17. 8672/93 (629/94)	S.Ç.	67/E	-	Akciğer?	Adenokars. met.	5ay
18. 26/94	F.O.	64/K	F	Endomet (1987)	İndif. kars. met.	-
19. 2341/94	F.K.	54/E	LP-LCerebi.	Akciğer	İndif. kars. met.	1.5ay
20. 6187/94	E.C.	54/K	RF	Memē	İnv. dukt. kars.	-
21. 6670/94	İ.K.	72/E	RPO	Akciğer	Epid. kars. met.	3ay
22. 8064/94	A.Ç.	60/E	-	-	İndif. kars. met.	2ay

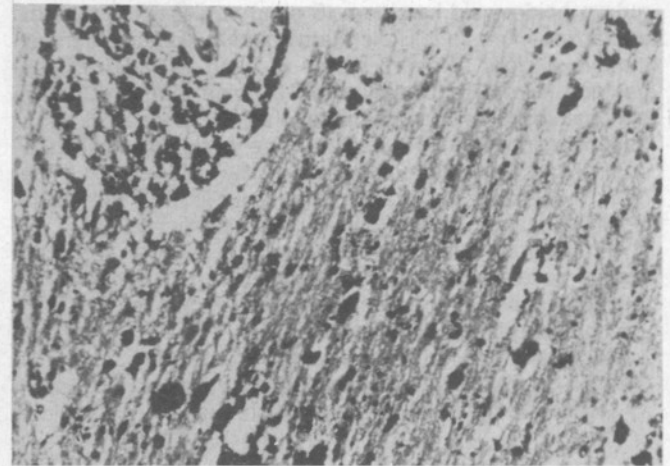
TABLO 6 : DİZİDE YER ALAN OLGULARIN LOKALİZASYONU

Lokalizasyon	Olgu sayısı
Yalnız supratentorial (Beyin)	15
Yalnız infratentorial	1
Supratentorial+Infratentorial	2
Supratentorial+Spinal	1
Yalnız spinal	3
TOPLAM	22

TARTIŞMA

Merkez sinir dizgesi (MSD), malign neoplazilerin, sıklıkla metastaz yaptığı yerlerden birisidir. Parankimatöz beyin metastazları, kanserli olgularda, yaklaşık % 10-15 oranındadır (8). Ayrıca, sistemik karsinomlu olgularda, yaklaşık % 20-30 oranında beyin metastazı vardır (9). ABD'nde yılda 82 000 yeni beyin metastazı geliştiği hesaplanmıştır (9). Bir başka araştırmacı, bu oranı 100 000-150 000 olarak bildirmiştir (8).

Chevalier 120 olgu üzerinde yaptığı çalışmada, olguların % 74'ü erkek, % 26'sı kadındır (10). 22 olgu içeren kendi olgularımızda da % 68'i erkek, % 32'si kadındır. Ortalama yaş Chevalier'in dizisinde 54 olup, olguların % 88'i 40 yaşın üzerindedir (10). Kendi olgularımızda ortalama yaş 58 dir ve olguların % 91'i 40 yaşın üstündedir. İzmir bölgesinde 30 olgu içeren Özeren'in dizisinde de ortalama yaş 56.7 (11).



Resim 3 : Beyinde malign melanom metastazı, Virchow- Robin aralığı ve beyin parankim dokusu içinde yayılımı (DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı. 384/89 HE X100).

Lokalizasyon açısından da yukarıda bildirilen dizide (10), olguların % 88'i supratentorial, % 12'si infratentorialdır. Kendi olgularımızda da yalnız spinal 3 olgunun dışındaki 19 olgunun % 80'i yalnız supraentorial, 1 (% 5)'i yalnız infratentorial, 2 (% 10)'sinde de suprainfratentorial metastaz vardır. Bir olguda (% 5) da beyin ve spinal metastaz vardır. Olgular çoğunlukla intrakranial-supratentorial yerleşim göstermektedir.

Tümör dokusu, dıştan bakıldığında, ortası nekrotik ve

TABLO 7 : DİZİDEKİ OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI.

Histopatolojik türler	Olgu sayısı
Adenokarsinom	6
Epidermoid karsinom	5
İndif.karsinom met	3
İnv.duktal karsinom (Meme)	2
Foliküler karsinomu (Tiroid)	2
Malign melanom	1
Malign lenfoma	1
Mukoid karsinom	1
Papiller karsinom	1
TOPLAM	22

sınırları keskin, yuvarlak, küresel bir kitle biçiminde izlenir. Kitlenin çevresinde çok belirgin biçimde ödem vardır. Bu ödem, kortizona çok iyi yanıt verir.

Kitlenin çevresindeki beyin dokusunda, mikroskobik olarak gliosis bulguları izlenir. Bu alandan alınan küçük bir biyopside ya da sterotaksik biyopside, izlenen gliosis bulguları yanlışlıkla, iyi diferansiye düşük dereceli gliom biçiminde yorumlanabilir.

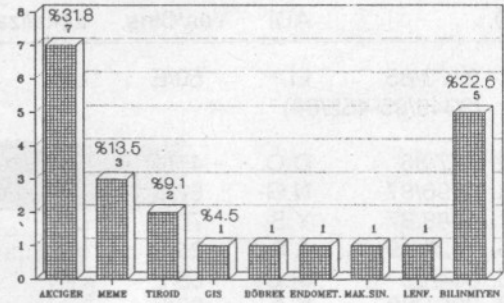
Melanom, koriokarsinom, böbrek tümörü ve akciğer karsinomunda kanama izlenir. Mikroskopik olarak, metastatik beyin tümörleri, köken aldığı birincil tümöre benzerlik gösterir.

Karsinomlarda epitelial bir yapı izlenir, mitoz ve nekroz sıklıkla görülür. Ayrıca, damarlar çevresinde kanlanan (beslenen) belirgin doku yapısının diğer tarafında nekroz alanı izlenir. Tümörün sınırı, keskin olmakla birlikte, infiltratordir.

Histopatolojik olarak, çoğunlukla adenokarsinom (6 olgu) ve epidermoid karsinom (5 olgu) ve ikışer olgu da inv. duktal karsinom ve foliküler karsinomdur. Birincil organ açısından, akciğer (7 olgu), meme (3 olgu) ve tiroid (2 olgu) başlıdır. Örneğin, Chevalier'in 120 olgu içeren dizisinde, histopatolojik sonuç saptanmış olan 86 olguda, % 44.1'i adenokarsinom, % 26'sı indifferansiye ya da small cell karsinom, % 11.6'sı skuamöz karsinom, % 4.6'sı malign melanom, % 9.2'si de indifferansiye malignitedir. Bu dizide, birincil tümörü saptanan 53 olgunun % 51'i akciğerdir (10).

Kimi olguda, glioblastom multiform ve anaplastik astrositom ile epitelial bir metastatik tümörün histopatolojik ayrımı güçlük yapabilir. Bu durumda, immundokimyasal yöntem yardımı ile ayırım yapılmaya çalışılır.

Metastatik beyin tümörlerinde prognoz oldukça kötüdür. Örneğin, sağaltım yapılmıyan olgularda ortalama yaşam 1 ay, kortikosteroid verilenlerde 2 ay, steroid ve ışın uygulanı-

TABLO 8 : METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİ. BİRİNCİL TÜMÖRÜN YERLEŞİMİ : 22 OLGU.

lanlarda 3-6 aydır (12). Bu dizideki olguların 9'unda, postoperatif yaşam süreci ortalama 4 ay bulunmuştur.

Kanserli olgularda, görüntüleme ve sağaltım yöntemlerindeki olağanüstü gelişmeler sonucu, surveyin uzaması sağlanmış, buna karşın beyin metastazı insidansının oranının artmasını da birlikte getirmiştir. Tüm bu yeniliklere karşın, prognoz konusundaki çalışmaların yetersiz kaldığıda bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Canda MŞ. Nöropatoloji (temel Patoloji IV). Ege Üniversitesi Yayını, No:142, Bornova: Ege Üniversitesi Basımevi, 1992;72-73.
2. Esiri MM, Oppenheimer DR. Diagnostic Neuropathology. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989;198-224.
3. Parisi JE, Mena H. Nonglial Tumors. in: Nelson JS, Parisi JE, Schochet SS Jr (Eds), Principles and Practice of Neuropathology. St Louis: Mosby, 1993;203-266.
4. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of Tumors of the Nervous System. Fifth Edition. London: Edward Arnold. 1989;809-854.
5. Morris JH. The Nervous System in: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (Eds) Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989;1385-1449, 1872.
6. Wright DC, Delaney TF. Treatment of Metastatic Cancer. in: De Vita VTJR, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), Cancer. Third Edition. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989;2245.
7. Okazaki H. Fundamentals of Neuropathology. Tokyo: Igaku-Shoin. 1983;142-252.
8. Smalley SR, Laws Er, O'Fallon JR, et al. Resection for solitary brain metastasis. J Neurosurg 1992;77:531-540.
9. Bindal RK, Samaya R, Levrens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993;79:210-216.
10. Chevalier TL, Smith NFP, Caille P, Constans JP, Rouesse JG. Site of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. Cancer 1985;56:880-82.
11. Özeren A, Bilkay BÇ, Araç N, Bilgin S. Beyin metastazlarının klinik ve bilgisayarlı tomografi bulguları. EÜTF Derg 1988;27:1011-1019.
12. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, et al. Surgical treatment of single brain metastasis: factors associated with survival. Cancer 1980;45:381-386.