

BEYİN TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Tülay Kansu*

Tıptaki son gelişmelere rağmen, kanser, insan hayatını tehdit eden en önemli nedenlerden biri olmaya devam etmektedir. Beyin tümörleri tüm kanserlerin % 1'ini oluşturmakta ve 15-34 yaşları arasındaki kişilerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sırayı işgal etmektedir (1). Son 20 yılda, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapideki yeni yaklaşımlara rağmen malign gliomaların prognozu hala kötüdür. Moleküler biyoloji ve neoplazmların moleküler patojenezi konusunda artan bilgilerimiz beyin tümörleri tedavisinde yeni yaklaşımlar getirmiş ve ümitlerimizi artırmıştır (2,3).

Cerrahi tedavide yenilikler: Tanı ve tedavi amacıyla uygulanan cerrahi yaklaşımlar beyin tümörleri tedavisinde en önemli yeri tutmaktadır. Operasyon kararı verilirken tümörün tipi, büyüklüğü ve yerleşim yeri önemlidir. Benign tümörler opere edilmeden önce bir süre izlenebilirler. Anaplastik lezyonlar ise agresif bir yaklaşım gerektirir. Tümör ne kadar çok çıkarılabilirse, yaşam süresi ve kalitesi o kadar olumlu etkilenecektir. Rekürrens oluşumu tedavideki başarısızlığın bir göstergesidir. Tümörün histolojik olarak tekrar değerlendirilmesi ve tümör kitlesinin azaltılması için ikinci bir ameliyat sıklıkla uygulanan bir tedavi şeklidir.

Son 13 yılda intrakranial cerrahi tekniklerinde önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan en önemlisi stereotaktik cerrahi ve intraoperatif monitorizasyon tekniklerindeki gelişmelerdir (4). Stereotaktik cerrahi teknikleri, biyopsi ve volumetrik rezeksiyon sırasındaki komplikasyonların azalmasını sağlamıştır.

Direkt kortikal stimülasyon ve "somatosensory evoked" potansiyellerle yapılan kortikal haritalama, ultrasound teknolojisindeki gelişmeler, fonksiyonel Manyetik Resonans (MR), MR Spektroskopi, "Single Photon Emmission Computed Tomography" (SPECT) ve "Positron Emmission Tomography" (PET) çalışmalarını tümörün lokalizasyonu ve nörolojik fonksiyonlarla ilişkisi açısından cerrahi tedaviye büyük kolaylıklar getirmiş ve ameliyat güvenliğini artırmıştır.

1966'da nöro-vasküler cerrahide uygulanmaya başlayan LASER tedavisi daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Laser ışınlarının istenen hedefe ulaşması

daha kolay sağlandığından, çevre dokulara olabilecek hasar minimale indirgenerek, uygun seçilmiş vakalarda tercih edilen bir tedavi yöntemi olmaktadır.

Radyasyon tedavisinde yenilikler: Radyoterapi, erişkin tümörlerinin tedavisinde önemli bir yer oluşturmaktadır. Uzun vadede sonuçlar çok yüz güldürücü değilse de, son 10 yılda radyasyon tedavisindeki yenilikler beyin tümörlerinin tedavisine yeni alternatifler getirmiştir (5, 6).

Foton ışınlarının kullanıldığı konvansiyonel terapi, glial tümörlerde günde 180-200 cGy'lik fraksiyonlarla total 55-60 Gy'i 5-6 haftada tamamlayacak bir tedavi kürü şeklinde uygulanmaktadır. Beyin metastazları için önerilen total beyin radyasyon dozu ise 2 haftada 10 fraksiyonluk total 30 Gy dir. Daha önceleri Rad olarak kullanılan radyasyon birimi son senelerde cGy olarak değiştirilmiştir (100 cGy= 1 Gy).

Tedavi komplikasyonları iki hafta içinde akut ödem, 6-12 hafta sonra subakut demyelinizasyon ve 4-40 ay sonra geç nekroz olarak ortaya çıkabileceğinden günlük dozu iki veya daha fazla sayıda fakat daha küçük dozda uygulayan hiperfraksiyonasyon yöntemi geliştirilmiştir.

Boron neutron capture therapy (BNCT): Nötronlar ve yüksek molekül ağırlıklı iyonlarla yapılan ağır partikül radyasyon tedavisi bazı tümör tiplerinde olumlu sonuçlar vermekle birlikte, tümör ve çevre dokuya sitotoksik etkisi nedeniyle beyin tümörlerinde uygulanamamaktadır.

Radyasyonun etkisini artırmak amacıyla kullanılan ve radyasyon "sensitizers" olarak bilinen iododeoxyuridine, metrinidazole, misonidazole gibi ilaçların henüz standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir.

Radyoterapide en önemli gelişme fokal radyoterapi uygulamalarıdır.

Stereotaktik radyocerrahi yöntemiyle foton ışınları üç boyutlu olarak belirlenmiş hedefe çok yönlü olarak gönderilmektedir. Gamma knife unitelerinde yüzlerce kobalt kaynağı ihtiva eden bir başlık aracılığıyla, stereotaktik linear akselerator (LINAC) de ise hastayı veya bir linear akselerator'den gelen foton ışınlarını döndürmek suretiyle istenen hedefe radyasyon tedavisi uygulanmaktadır. Üçüncü bir stereotak-

*: Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

tik radyoterapi yöntemi ise proton ışınları ile yapılmakta olan tedavi yöntemidir. Bu yöntemin teorik olarak hedefin çevresine dozun daha az ulaşması ve düzensiz hedeflere radyasyonun daha homojen olarak dağılması gibi avantajları vardır.

Brakiterapi, rekürren ve primer malign gliomaların tedavisinde kullanılan bir diğer fokal radyoterapi yöntemidir. Tümör içine yerleştirilen Iodine¹²⁵, Indium¹⁹², Californium²⁵² gibi radyoaktif implantlarla 3000-12000 rad dozunda radyasyonun çevre dokulara zarar vermeksizin tedavide kullanılabilmesi mümkün olmaktadır.

Medikal tedavide yeni gelişmeler: İlaçların istenen hedefe ulaşmasındaki güçlükler, ilaca direnç ve komplikasyonları tedavide engeller oluşturmakla birlikte, son yıllarda kemoterapi, beyin tümör tedavisinde giderek artan bir önem kazanmaktadır. Adjuvan kemoterapi, ilaçların cerrahi ve radyoterapi ile birlikte tümör tedavisinde kullanılmasıdır. Yirmiden fazla prospektif çalışmaya rağmen, etkin bir kemoterapi uygulaması konusundaki görüşler tartışmalıdır. Bu çalışmalar, kemoterapiye en iyi cevap veren tümörlerin anaplastik oligodendroglioma, astrositoma ve mixed oligoastroitomalar olduğunu göstermiştir (7). Halen uygulanmakta olan standart kemoterapi uygulaması radyoterapiden 2 hafta sonra ;

1. gün (carmustine) CCNU 110 mg/m² oral
8. ve 21. günlerde procarbazine 60 mg/m²/g oral
8. gün Vincristine 1.4 mg/m² IV

28. gün Vincristine 1.4 mg/m² IV verilmesi şeklindedir.

Kısaca PCV (procarbazine, carmustine, vincristine) olarak adlandırılan bu tedavi 4. derece ilaç toksisitesi geliştiğinde, beyaz küreler 1500'nun altına düştüğü zaman kesilir ve ancak 4000'e ulaştığı ve stabilizasyon sağlandığı zaman tekrar daha düşük dozda başlanır. Bu tedavi 6-8 haftada bir ve genelde 6 ve en fazla 8 kez tekrarlanabilir.

Glioblastoma multiforme de PCV'nin etkinliği gösterilememiştir.

Düşük dereceli gliyal tümörlerde kemoterapi uygulaması da halen tartışmalıdır.

Primer sinir sistemi lenfomalarında yüksek doz methotrexate kullanılmaktadır. Kemoterapiye en hassas tümör grubu medulloblastomalardır. Tedavide CCNU, vincristine, cisplatin ve etoposide (VP-16) kullanılmaktadır.

Beyin metastazlarında kemoterapinin etkisi fazla olmamakla birlikte koryokarsinoma, küçük hücreli akciğer kanseri, germ hücreli tümörler, meme kanseri ve melanomlarda adjuvan tedavi uygulanmaktadır.

Rekürrens oluştuğunda tedavi yaklaşımı:

1-Tümör histolojisi daha önce "low grade" I-II gibi belirlenmişse, cerrahi rezeksiyon yapılmalı, yapılmıyorsa stereotaktik biyopsi ile tümör tekrar histolojik olarak değerlendirilmelidir.

a. Düşük grade'li tümörlerde , daha önce radyoterapi uygulanmışsa fokal radyoterapi, uygulanmamış ise standart radyoterapi, b. Yüksek grade'li tümörlerde, daha önce radyoterapi uygulanmış ise kemoterapi ve fokal radyoterapi, uygulanmamış ise standart veya fokal radyoterapi ve kemoterapi verilmesi bugün için kabul edilen tedavi yaklaşımlarıdır.

Standart tedaviye cevap vermeyen tümörlerde salvage (kurtarma) tedavisi adı verilen ek ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılmakta olanlar paclitaxel, tamoxifen, temazolamide, 5 fluorouracil ve leucovorin'dir.

Yine bu amaçla rekürren malign gliomalarda tümör hacmi cerrahi ile küçültüldükten sonra tümör yatağı içine yerleştirilen çözülebilir polimerler (61.6 mg BCNU ihtiva eden %3'lük gliadel paketleri) kullanılmaktadır.

Yeni tedavi yöntemleri

1- Supplemental kemoterapötik ajanlar:

Hydroxyurea, photemustine, 5 fluorouracil, PCNU, teniposide, lomustine, etoposide, thioguanine, carboplatine, taxol, eflornithine with mitoguazone, tamoxifen, transferrin, difteri toksini, gamma interferon, interleukin-2 veya tümör nekroz faktörü gibi diğer sitokinler, standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda bir tedavi alternatifi olarak üzerinde çalışılan ilaçlardır.

2- Kemik iliği transplantasyonu + yüksek doz kemoterapi:

Son yıllarda bazı diğer tümör tiplerinde olumlu sonuçlar vermesi nedeniyle yüksek doz BCNU ile birlikte otolog kemik iliği transplantasyonu beyin tümörlerinde de uygulanmıştır. Sonuçlar gözden geçirildiğinde, relaps döneminde uygulanan bu tedavinin genelde yaşam süresini değiştirmedığı, ancak adjuvan bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır (8).

3. İntraarteryel kemoterapi: Kateter aracılığıyla karotid veya vertebral arterler içine injekte edilen BCNU tedavisinin daha küçük dozların direkt tümöre ulaşılması gibi bir rasyoneli varsa da bu tedavi,

ilacın diğer dokulara toksik etkisi gibi komplikasyonları nedeniyle insanda yaygın bir uygulama alanı bulamamıştır.

4. Sürekli infüzyon kemoterapisi: Ommaya rezervuarı veya kateter yöntemiyle direkt tümör içine ve sürekli olarak ilaçların gönderilmesi mümkün olmakla birlikte bu tedavinin diğer noninvazif tedavi yöntemlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

5. Immunoterapi: Glial hücre kültürlerinden elde edilen ışınlanmış hücrelerin, Bacillus Calmette Guerin cell wall (BCGcw) ve levamisole ile birlikte kullanılması, alfa interferon veya rekombinan beta interferon verilmesi, ya da tümörün lenfositlerle infiltrasyonu gibi immun cevap yoluyla tümörü tedavi etmeyi amaçlayan yöntemler üzerinde halen çalışılmaktadır ve henüz kesin bir başarı elde edilememiştir.

6. Anjiyogenesis inhibitörleri: Solid tümörlerin beyindeki gelişmeleri neoplastik hücrelerin yeni damar geliştirmeleri ile mümkün olmaktadır. Vasküler proliferasyonun inhibisyonu ile bu neoplazmların büyümesini durdurmak hedefini güden tedaviler hayvanlarda olumlu sonuçlar vermiş, fakat henüz insanda uygulanmamıştır(8). Bilinen anjiyojenik stimulanlar ve inhibitörleri aşağıda sıralanmıştır :

Anjiyojenik stimulatörler	Inhibitörler
Acidic FGF (Fibroblast growth factor)	Interferon alfa 2a
Basic FGF	Thalidomide
TGF alpha/beta	TGF beta
Interleukin 8	Angiostatin
TNF alpha	Endostatin
VEGF (vascular endothelial growth factor)	Glioma derived angiotensin inhibitory factor

7. Gen tedavisi: Moleküler çalışmalar astrositik tümörlerde tümör supresor genlerin varlığını ve bu genlerin mutasyon yoluyla normal fonksiyonunu kaybetmesinin kanser gelişimine katkıda bulunduğunu göstermiştir (9). Tümörün malignite derecesinin artması ile mutasyon sayısında da artma olmaktadır (10). Bugün için bilinen genler ve ilgili tümör tipleri aşağıda özetlenmiştir:

	sKromosom	tümör tipi
P53 geni	17p	Astrositom, beyinsapı gliomu, norofibrom, Nörofibrosarkom
Retinoblastoma susceptibility gene	13q	Anaplastic Astrocytoma
Norofibromatosis tip 1	17q	NF tip1
Norofibromatosis tip 2	22q	Schwannomas and meningiomas in NF2
Von Hippel Lindau	3p	Hemangioblastomas
P16 gene	9p	Astrocytoma

Tümör supresor genlerin bulunması ile yeni tedavi yöntemleri uygulama imkanı yaratılmıştır. Eksik tümör supresor geni, plasmidler veya virüsler aracılığıyla hedefe ulaştırarak neoplazmin yapısını restore etmek amacını taşıyan çalışmalar ümit vericidir. In vitro çalışmalarda, rat glial hücre kültürlerinde adenovirus aracılığıyla gönderilen p53 tümör supresor geninin (Adp53) hücre büyümesini inhibe ettiği ve hücre ölümü ile uyumlu fenotipik değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. Benzer bir diğer çalışma, stereotaktik olarak rat tümör yatağına Adp53 injekte edilerek yapılmış ve tümör volümünde 14 gün içinde %40 azalma gözlenmiştir. Bir başka çalışmada ise, viral "thymidine kinase" geni kullanılmış ve tümör hücreleri bir retrovirus'la transfekte edilmiştir. Viral "thymidine kinase" geni hücreyi antiviral ajanlara hassas kılmış ve daha sonra "gancyclovir" verilerek hücrenin ölmesi sağlanmıştır. Sonuç olarak, bu in vitro çalışmalarda eksik ya da bozuk olan supresor genin neoplastik hücreye gönderilmesi, onkojen aktivitenin durdurulması veya spesifik olarak apoptosis yaratılması mümkün olmuştur (11). Çalışmalar henüz deneysel safhada olmakla birlikte, heyecan vericidir ve yakın bir gelecekte beyin tümör hastalarında standard bir tedavi olabileme potansiyelini taşımaktadır.

Meningeal metastazlarda tedavi:

Meningeal metastazlar tüm kanser hastalarının % 3-8'ini oluşturmakta ve yüksek morbidite ve mortalite taşımaktadır. Tedavi genellikle sistemik kemoterapiye ek olarak semptomatik bölgeye radyoterapiyi takiben intratekal kemoterapi verilmesi şeklindedir (12). Intratekal tedavi uygulamasının en iyi yolu intraventriküler rezervuar yöntemi olmakla birlikte tekrarlayan LP'lerle de verilebilir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar methotrexate, cytosine arabinoside ve thiothepa'dir. Tüm tedavi çabalarına rağmen prognoz iyi değildir ve ortalama yaşam süresi dört ay kadardır.

Paraneoplastik sendromlarda tedavi

Etkin bir tedavi var olmamakla birlikte bazı paraneoplastik sendromlar altta yatan kanserin tedavisi veya immunosupresif tedaviye cevap verebilirler.

Antineoplastik ajanların nörolojik toksisitesi

Antineoplastik ilaçların sinir sistemine toksik etkisi tedaviyi kısıtlayan özelliklerinden birisidir. Sık kullanılan bazı antineoplastik ajanların nörolojik belirtileri aşağıda özetlenmiştir (13):

İlaç	Belirtiler
Cisplatin	İşitme kaybı, periferik nöropati, retinopati,
Chlorambucil	optik nöropati Hiperaktivite, koma,
Lomustine(CCNU)	konvulziyon Konfüzyon, letarji, ataksi
Carmustine(BCNU)	Optik neuropati, retinal dejenerasyon
Vincristine Procarbazine	Periferik nöropati Akut ensefalopati, serebellar disfonksiyon, periferik nöropati
Methotrexate	Ense sertliği, başağrısı, meningismus, konvulziyon, parapleji
Fluorouracil(5FU)	Serebellar sendrom

Nörologların rolü:

Son 15 yılda Nöro-onkoloji klinik nöroloji ve "neuroscience" programlarının integre bir parçası haline gelmiştir. Son 3 yılda yayınlanan ve sinir sistemi-kanser ilişkisini konu alan kitapların sayısı bile bu konuya verilen önemi göstermektedir (13-17). Klinisyenlerin desteği ve araştırmacıların işbirliğiyle gelecek 20 yılda malign gliomaların tedavisinde önemli aşamalar olması beklenmektedir. Yeni tedavi stratejilerinin gelişmesi, temel bilimciler, farmasötikal-biyoteknoloji firmaları ve klinik araştırmacılar arasında sıkı bir işbirliğini gerektirmektedir. Hepsinden önemlisi klinisyenin hastaya vereceği bilgi ve destektir. Bir nörologun, klinik değerlendirmenin her aşamasında teşhisden tedaviye çok önemli bir yeri vardır, bu nedenle nöro-onkoloji uniteleri klinik nöroloji departmanları içinde bugün olduğundan daha fazla yer almalıdır.

Kaynaklar:

1. Damek DM, Hochberg FH: Clinical aspects of brain tumor. *Current Opinion in Neurology* 1997;10:452-458
2. DeAngelis LM: Brain tumor therapy. New horizons, new hope. *Neurology* 1998; 50:1209-1210
3. Kaplan RS. Complexities, pitfalls, and strategies for evaluating brain tumor therapies. *Curr Opin Oncol* 1998;10:175-178
4. Sawaya R, Rambo WM, Hammoud MA, Ligon Lee. Advances in surgery for brain tumors. *Neurologic Clinics* 1995;13 (4):757-771
5. Shrieve DC, Loeffler JS. Advances in radiation therapy for brain tumors. *Neurologic Clinics* 1995; 13(4). 773-793
6. Delattre J-Y, Uchuya M. Radiotherapy and chemotherapy for gliomas. *Curr Opin Oncol* 1996; 8:196-203
7. Conrad CA, Milosavljevic VP, Alfred Yung WK. Advances in chemotherapy for brain tumors. *Neurologic Clinics* 1995;13 (4):795-811
8. Fine HA. Novel biologic therapies for malignant gliomas. *Neurologic Clinics* 1995;13(4):827-846
9. Tatter SB, Harsh GR. Current treatment modalities for brain tumor. In *Gene Therapy for neurological disorders and brain tumors*. EA Chioocca and XO Breakefield (Eds), Humana Press Inc., Totowa, NJ, 1998. 75-85
10. Santarius T, Kirsch M, Rossi ML, Black PM. Molecular aspects of neuro-oncology. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99:184-195
11. Culver KW. Gene therapy for malignant neoplasms of the CNS. *Bone Marrow Transplant* 1996, Suppl 3, S6-9
12. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neuro Oncol* 1998;38:245-252
13. Posner JB: Neurological complications of cancer. Philadelphia:FA. Davis, 1995
14. Black PM, Loeffler JS, eds. *Cancer of the nervous system*. Cambridge, Mass: Blackwell Science, 1997
15. Kornblith PL, Walker MD, eds. *Advances in Neuro-Oncology*. NY, Futura Publishing Co. 1997
16. Levin VA, ed. *Cancer in the nervous system*. New York: Churchill, Livingstone, 1996
17. Wiley RG, ed. *Neurological complications of cancer*. New York: Marcel Dekker, 1995