

Kanser Hastasına Nöro-onkoloji Pratiği Açısından Yaklaşım

Gökhan Erkol

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Abstract

The development of newer anti neoplastic agents and increased quality of supportive care cause longer life span among cancer patients. However, with the increased life span, neurologic complications of systemic cancer also became more frequent. This may simply be due to the utilization of more sensitive investigation techniques or cancer and it's treatment methods may have enough time to end up with complications in a cancer patient who lives longer.

The first part of this manuscript will be focused on the primary and secondary central nervous system tumors and their symptoms and signs while the second part will mainly deal with the complications of systemic cancer and try to review the topic in a practical way.

Of the complications of systemic cancers; leptomeningeal metastasis, epidural spinal cord compression, altered levels of consciousness, epileptic seizures, cerebrovascular events and headache will be discussed in detail in separate sections.

Kanser; ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre sırası değişmekle beraber; tüm dünyada ölüme yol açan ikinci ya da üçüncü hastalık grubudur. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 35-64 yaş arası kişiler göz önüne alınırsa hastalık birinci ölüm nedeni haline gelmektedir. Kanserın nörolojik komplikasyonları oldukça sık görülür ve kanser tedavisinin daha etkili hale gelip hastaların ömrü uzadıkça görülme sıklığı daha da artmaktadır. Merkezi sinir sistemi kan-beyin bariyeri nedeniyle kanser hücreleri için bir rezervuar ve saklanma yeri görevi görür. Bu nedenle kanser hücreleri hem bedenın savunma sisteminden korunup ve hem de antineoplastik tedavinin etkilerinden uzak kalırlar. Primer beyin tümörleri de özellikle yaşlı ve çocuklarda sıklık olarak artmakta olup, çoğunlukla üretici yaştaki insanları etkilediğinden toplumsal açıdan da büyük bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca gerek primer ve gerekse metastatik tümörler hastanın yaşam süresini kısalttıkları gibi, yaşadığı ha-

yatın kalitesini de bozmaktadır. Çoğu hekim, hasta ve hasta yakını; kanserin sinir sistemi komplikasyonları konusunda nihilistik bir yaklaşım sergilemekle beraber; erken tanı ömrü uzattığı gibi hastanın nörolojik durumunu düzeltmek ve işlevlerini sürdürmek açısından oldukça yardımcıdır (1,2,3).

Primer Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Primer Beyin Tümörleri:

Tüm primer beyin tümörlerinin insidensi 100 000'de 11.5 civarındadır. Erkeklerde primer beyin tümörlerinin sıklığı kadınlara göre daha yüksek olup, meningiyomlar dışında diğer tüm beyin tümörü tipleri de erkek hastalarda daha sık görülür.

Ayrıncı tanı yapılırken belli bazı ipuçları kullanılabilir. Belli bazı tümörler sinir sisteminin belli yerlerini daha çok tutar (örneğin astrositomlar ve meningiyomlar daha çok supratentoryaldır). Belirli tümör tipleri belirli yaşlarda daha sıktır (pilositik astrositomlar çocuklarda sıktır). Ayrıca belirli lokali-

zasyonlarda belirli yaşlarda ortaya çıkan tümörler değişik prognoza sahiptir (çocuklukta serebellar astrositomlar erişkin supratentoryal astrositomlarından daha iyi prognozludur).

Primer Medulla Spinalis Tümörleri: Medulla spinalis ve etrafındaki yapılarına göre tümörün lokalizasyonu tanı için ip uçları verir. Lokalizasyona göre spinal tümörler; intramedüller, intradural/ekstramedüller ve ekstradural olmak üzere ayrılırlar. Primer spinal tümörler intramedüller yada intradural/ekstramedüller yerleşimli iken; metastatik tümörler sıklıkla ekstradural yerleşimli olup epidural medulla spinalis basısı adı verilen ve nöro-onkolojinin gerçek acil tablolarından birini oluşturur (3).

Metastatik Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Merkezi sinir sistemi metastazları kanser hastasında nörolojik belirtilere yol açan en önemli nedenidir. Hastalığın tüm süresince %30-40 oranında metastaz görülürken, kanser hastalarının %10 kadarında ilk belirtinin nörolojik olduğu saptanmıştır. Kanser; sinir sistemine doğrudan invazyon, basısı yada uzak metastazla doğrudan etki yapar. Metastatik yayılım sıklıkla hematojen yolla olurken; nadiren lenfatik yolla venöz sisteme ve dural sinüsler yoluyla da hücreler sinir sistemine varabilir.

İntrakraniyal metastazlar:

Beyin metastazları: Zengin kanlanmasıyla (kardiyak çıktının %20'si) beyin, hematojen metastazlar için çok uygun bir yataktır. Hemen tüm kanserler bu yolla beyine yayılabilir ve beyin metastazı ortaya çıktığı anda gösterilemese de sıklıkla birden çok organda özellikle de akciğerde metastaz vardır. Beyin metastazları hemen tüm beyin bölgelerinde olabilmekle beraber; sıklıkla akri madde birleşme yerinde özellikle de büyük damarların sulama alanlarının kesiştiği sınırlarda yerleşir. Beyin metastazları başlangıçta çoğunlukla mikroskopik boyutta olmalarına karşın, bazen

bir tümör embolisi inme benzeri bir tabloyla da karşımıza çıkabilir. Hemen tüm tümörler beyine metastaz yapabilirse de en sık akciğer, meme ve melanom kaynaklıdır. Metastazların beyinde yayılımı da kanlanma ile orantılı olup serebrumda %90 iken, arka çukur metastazlarının oranı ise %10 civarındadır.

Yapılan çalışmalarda hastaların %50 kadarında tek, %20 iki, %10 kadarında ise multipl metastaz olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) gelişmesi ve çift doz kontrast kullanımı ile multipl metastazların oranının %75'leri bulabileceğini bildiren çalışmalar da vardır. Pelvik tümörlerin daha çok arka çukura metastaz yaptığı bildirilmiştir (uterus, prostat ve gastrointestinal kanserlerin ele alıntıları bir çalışmada %53 arka çukur, %47 hemisfer). Kanser tedavisindeki gelişmelerle yaşam süresi arttıkça, beyne metastaz yapması alışılmadık olan prostat, over ve tiroid kanserleri ve sarkomların da beyin metastazları gözlenir hale gelmiştir.

Beyin metastazı dışında *dural*, *leptomeningiyal* ve *kafatasının kendisine ait* metastazları da intrakraniyal metastazlar arasında olup, dural metastazlar bir subdural higroma gibi görünüm verirler. Bu tür metastazlar korteks irritasyonu ile nöbete yol açabilirler. Kafatasının kalvaryum bölümüne metastazlar sık olmakla beraber büyük boyutlara ulaşana kadar belirti vermezler. Kafa tabanı metastazları ise yakın komşuluk dolayısıyla kranyal sinirlere, beyin sapına ve vasküler yapılara yakın komşuluktan dolayı nörolojik belirti ve bulgulara hızla yol açabilirler. Leptomeningiyal metastazlar (LM) klinik önemi nedeniyle daha ileride ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Spinal metastazlar: Daha çok medulla spinalis etrafındaki epidural boşluk tutulur (ileride ayrıntılı ele alınacak). Bunun %85 kadarı vertebra gövdesinin doğrudan tutulumunun bu boşluğa yayılımı; %15'i ise paravertebral tümörlerin intervertebral foramenlerden yayılması ile gerçekleşir. Gerçek hematojen yayılma çok nadir görülüp daha çok

lenforetiküler malignitelerde gözlenir. İntramedüller metastazlar oldukça ender (tüm sinir sistemi metastazlarının %1 kadarı) görülmele beraber sıklıkla bir ayırıcı tanı sorununa yol açması nedeniyle önemlidir. Daha sık akciğer (özellikle küçük hücreli), meme kanserleri, malign melanom ve lenfoma nedeni ile ortaya çıkar.

Beyin tümörlerinin klinik bulguları:

İntrakranial bir kitle lezyonunun belirti ve bulguları lokalize edici, genel ya da yanlış lokalizasyon veren tarzda ortaya çıkabilir. Örneğin başağrısı lokalize etmeyen bir genel belirtidir. Genelde kitle lezyonunun belirti ve bulguları; tümör cinsinden bağımsız olarak; lezyon lokalizasyonu, boyutu ve gelişme hızına bağlıdır. Eğer ilk bulguya yol açan lezyon bir kanama değil ve hasta epilepsi nöbeti ile başvurmuşsa belirti ve bulgular genelde ilerleyici şekilde yerleşir. Primer sinir sistemi tümörleri nadiren zayıflama, ateş, halsizlik ve gece terlemesi gibi kanser belirtilerine neden olurken, metastazlarda sistemik bulgular sıklıkla nörolojik bulgulara eşlik eder.

Aşağıdaki iki tablonun ilkinde beyin metastazlarına bağlı bulgular sıklıklarına göre sıralanmışken (Tablo 1), diğerinde (Tablo 2) lokalize ediciliği göz önünde tutulmuştur. Belirti ve bulguların sıklığının seriler göre değişebileceği ve aynı kişide birden çoğunun aynı anda bulunabileceği göz önüne alınmalıdır.

Genel olarak primer beyin tümörleri ve tek metastazlar lokalize edici bulgularla başlarken, mul-

tipl metastazlar genel bulgularla başlar. Beyinde belirli işlevlerden sorumlu yerler tutulmuş (örn. afazi, hemiparezi yapabilecek yerler) yada hastada ilk bulgu epileptik nöbet ise tümörler küçükken yakalanabilir. Eğer tümör yavaş gelişimli ve beyin frontal lob bölgeleri gibi görece sessiz bölgelerinde ise yada baskın olmayan hemisferin pariyeto-okspital bölgesinde yerleşip hastanın semptomlarına karşı ilgisiz olmasına yol açarsa oldukça büyük boyutlara ulaşana kadar tanısı konulmayabilir. Serebral tümörlerin yol açtığı klinik tablolardan pratik önemi olanları aşağıda kısaca belirtilmiştir.

Nöbet: İntrakranial tümörü olanların %15-20 kadarında başlangıç belirtisi olarak parsiyel yada jeneralize nöbet görülebilir. Melanom, oligodendrogliom ve hemorajik komponenti olan tümörlerde nöbet görülme sıklığı daha fazladır. Kortikal yerleşim de nöbet sıklığını artıran bir etmendir.

İnme benzeri yerleşim: Daha çok tümör içine kanamaya bağlı olarak ortaya çıkan bu tablo büyük tümör embolileri nedeniyle de oluşabilir. Tümör içine kanama hemen her tip tümörde olabilirse de melanom, koryokarsinom ve tiroid kanseri metastazları; primer tümörlerin içinde ise gliyoblastom ve oligodendrogliom kanama eğilimi olan tümörlerdir. İnme ile ayırıcı tanıda kitle lezyonlarının genellikle subakut yerleşime sahip olup ilerleyici özellik göstermesi kullanılabilir.

Yeni başlamış epilepsi nöbeti olan hastalar intrakranial bir tümörü ekarte etmek için tercihen kontrastlı MRG, yapılamazsa kompüterize tomog-

Tablo 1. Beyin Metastazlarının İlk Semptomları
(Cancer Neurology in Clinical Practice (2), sayfa 74'ten değiştirilerek alınmıştır)

Semptomlar	Posner n=160	Le Chevalier n=120
Baş ağrısı	53	64
Mental durum değişimi	31	42
Epileptik nöbet	15	30
Parezi	40	50
Yürüme bozukluğu	15	30
Bulantı-kusma	10	18

Tablo 2. Lokalizasyon Değerine Göre Beyin Tümörlü Hastalarda Görülen Belirti ve Bulgular
(Practical Neuro-oncology (3)sayfa 20'den alınmıştır)

Kategori	Mekanizma	Örnekler
Lokalize Eden	Fokal beyin irritasyonu Fokal beyin disfonksiyonu	Parsiyel nöbet Afazi Karşı tarafta duyu kaybı Karşı tarafta güç kaybı Görme alanı defekti
Lokalize Etmeyen	Kafa içi basınç artışı Dural sinüs tıkanması Hidrocefali Kafa içi basınç artışı	Baş ağrısı Bulantı/kusma Konfüzyon stupor koma Kişilik/dikkat değişikliği Bellek kaybı Denge kaybı Papila ödemi
Yanlış Lokalize Eden	İki taraflı frontal tutulum Unkal herniasyon (Kernohan'ın çentiği)	Horizontal diplopi (VI. kr. sinir tutulumu) Frontal ataksi İpsilateral hemiparezi

rafi ile incelenmelidir. Papilla ödeminin olmaması nörolojik muayenesi normal ya da hafif bozuk olan hastada intrakraniyal kitleyi ekarte ettirmez.

Baş ağrısı olan hastaya hemen sinüzit tanısı konulması sık yapılan bir tanı yanlıştır. Eğer beraberinde nörolojik bulgu ve belirtiler varsa; baş ağrısı şiddetli ise; ateş olmamasına karşın ilerleyici veya tekrarlayan nörolojik belirti ve bulgular varsa; antibiyoterapi etkisizse ve son olarak sinüslere yönelik görüntüleme (tercihen kompüterize tomografi) negatifse tanıdan şüphe etmek gerekir.

Baş ağrısı hastayı uykudan uyandırıyor (küme baş ağrısını da düşünmeli); sabahları uyanınca baş ağrısı varsa, bulantısız projektıl kusmalar varsa ve ağrı valsılva gibi intrakraniyal basıncı artıracak manevralarla artıyorsa serebral tümör düşünölmelidir. Ayrıca ileri yaşta yeni ortaya çıkan baş ağrısı, bilinen baş ağrısı hastalığı (örn. migren) olanlarda ağrı tipi, şiddeti, lokalizasyonu ve sıklığında değişiklikler ve ağrının sürekli hale gelmesi, daha önce yanıt verdiği ağrı kesicilere ve hafif opioidlere cevapsız hale gelen ağrı da bu tanıyı düşöndürür.

Genç bir hastada hızla ortaya çıkan demans veya davranış değişiklikleri ve yaşlı hastada hızlıca ortaya çıkan apati, depresyon ve içe kapanma da akla bir intrakraniyal kitle lezyonunu getirmelidir (3).

İntrakraniyal metastazların parankim dışı tipleri içinde klinik pratik açıdan en önemlilerinden biri LM'lardır. Bu kanser hücrelerinin beyin omurilik sıvısına (BOS) geçerek oluşturduğu diffüz veya multifokal tutulumla verilen isimdir. LM hücreler meninkslerde sınırlı kalabilir, yada beyin, medulla spinalis veya köklere yayılıp belirti ve bulgulara neden olabilirler. Hastalarda çok yıkıcı sonuçları olan bu komplikasyon, belirti ve bulguların kısmen de olsa kontrol edilebileceğinin anlaşılmasından sonra erken tanınmasında yarar olan nöroonkoloji acillerinden biri haline gelmiştir. Sıklığı zaman zaman asemptomatik olması dolayısıyla çok fazla bilinmese de, özellikle solid tümörlerdeki beklenen yaşam süresi atışı, hastalığın daha tanınır olması ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile birlikte artış göstermiştir. LM nadiren kanserin başlangıç belirtisi olarak ortaya çıksa da, sıklıkla hastalı-

ğın ileri dönemlerinde gözlenir. Beraberinde çoğunlukla kafa kemiklerinde ve parenkimde de tutulum vardır. Bu yüzden hastada ortaya çıkan belirti ve bulgular daha çok bu tutulumlara bağlanır ve tedavi edilir. Bu ve benzer nedenlerden gerçek sıklığına göre daha az tanı konulan bir hastalıktır. Ayrıca tablonun hastalığın sistemik olarak da en ağır döneminde ortaya çıkması tanıyı zorlaştırır. Meme kanseri ve lösemi hastalarında bazen hastalık yıllar sonra sadece LM' la ortaya çıkabilir. Post mortem incelemelerde %3-8 oranında bulunmasına karşın, hastalığın multifokal ve mikroskobik düzeyde olabilmesi nedeniyle bu oran da gerçek sıklığı yansıtmayabilir. Bu oranı daha yüksek bildirildiği meme ve akciğer kanseri serileri de vardır. Hemen her kanser türü değişik oranlarda neden olabilirse de en sık görülenler meme ve akciğer kanseri, non-Hodgkin lenfoma ve akut non-lenfositik lösemidir. Nadiren meninkslerin kendine ait tümörleri (melanoma gibi) yada primer beyin tümörleri de leptomeningiyal tutulum yapar.

Klinik bulgu ve belirtiler serebral, medulla spinalise ya da kranyal sinirlere ait olmak üzere ayrılabilir (Tablo 3).

Tabloda altı çizili olarak verilen belirti ve bulgular karşımıza acil koşullar yaratacak şekilde çıkabilir. Bununla birlikte belirgin serebral belirti ve bulgular varsa daha çok parenkim tutulumunu düşünmek gereklidir. Baş ağrısı ve eşik eden bilinç bozukluğu, bulantı-kusma, epileptik nöbetler acil müdahale gerektirir. Kranyal sinir tutulumları içinde en sık diplopi yakınması gözlenir. Sıklıkla tutulan sinir VI. sinir olup, beraberinde diğer oküler motor sinirler (III ve IV) ve fasiyal sinir (VII) de tutulabilir. Medulla spinalise ait belirti ve bulgular leptomeningiyal hastalığın en fazla gözlenen tipidir. Sırt, boyun yada bel ağrısı gözlenebilir hastada beraberinde ense sertliği saptanabilir. Sıklıkla tanı ve lokalizasyon için nöroonkoloji konsültasyonu istenen bu tabloda en önemli yardımcı dermatomal duyu bozukluğunun iyi araştırılması ve sorumlu nöroanatomik yapıların doğru saptanması gereklidir.

Tablo 3. Leptomeningiyal metastazda klinik belirti ve bulgular

	Belirtiler	Bulgular
Serebral Belirti ve Bulgular	Yürüme güçlüğü <u>Baş ağrısı</u> <u>Bulantı ve kusma</u> <u>Bilinç kaybı</u> Dizziness Disfaji	Mental durum değişikliği Papilla ödemi <u>Nöbet</u> <u>Hemiparezi</u> Diabet insipid Oküler kas perezisi
Kranyal Sinir Belirti ve Bulguları	Diplopi Görme kaybı İşitme kaybı Yüzde hissizlik Tinnitus <u>Disfaji</u> Ses kısılması, kalınlaşması	<u>Optik nöropati</u> Yüz felci İşitme kaybı Trigeminal nöropati Hipoglossal nöropati Öğürme refleksi kaybı
Medulla Spinalis ve Köklere Ait Belirti ve Bulgular	<u>Sırt/boyun ağrısı</u> <u>Radiküler ağrı</u> <u>Güçsüzlük</u> Parestezi İdrar kesesi/barsak boz.	<u>2. motor nöron güçsüzlüğü</u> Refleks asimetrisi <u>Dermatomal duyu bozuk</u> Düz bacak kaldırma (+) <u>Ense sertliği</u>

Leptomeningiyal tutulum hematojen yayılım veya komşuluk yoluyla ortaya çıkar. Hücreler subaraknoid mesafeye geçtikten sonra BOS dolanımı ile bu boşlukta yayılırlar. Cauda Equina ve civarı gerek yerçekimi etkisi ve gerekse burada dolanımın yavaşlaması dolayısıyla sekonder depozitlerin oluşması için uygun bir yataktır. Tümör hücreleri BOS dolanımını ve emilimini etkileyip hidrosefaliye yol açarak; Virchow-Robin boşluklarını infiltre edip enfarktlara neden olarak yada nöronların beslenmesini, BOS içindeki gerekli besleyici maddeleri kullanma yoluyla bozarak, klinik tabloyu ortaya çıkarır.

Tanıda en önemli tetkik BOS incelemesidir. Açılış basıncı, glikoz ve protein miktarı, hücre sayısı ve patolojik inceleme yapılır. Açılış basıncı hastaların %50 kadarında BOS dolanımının etkilenmesi ve eklenmiş hidrosefali nedeniyle artmış durumdadır. Kan-beyin bariyerinin yıkılmış olması ve haraplanan beyaz kürelerin ve tümör hücrelerinin varlığı BOS protein miktarının artmasına yol açar. Kan BOS ve kan-beyin bariyerindeki aktif transportun bozulması ve besleyici maddelerin tümör hücreleri ve aktive olmuş piyal hücrelerce tüketilmesi nedeniyle %30-40 hastada BOS glikozu aynı andaki kan glikoz düzeyine göre düşük bulunur. Yine hastaların %50 kadarında ilk lomber ponksiyon (LP) incelemesinde tümör hücreleri görülebilirken, üç kez tekrarlanan tetkik sonrası bu oran %90'a kadar çıkabilir. Bu tetkik sırasında 10 cc kadar BOS alınması ve sonrasında materyalin hemen patoloji laboratuvarına gönderilmesi, orada hemen incelenmesi tümör hücresi görülebilme şansını artırır. Patolojik hücre görülmemesi halinde, özellikle lenfoma araştırılırken, monoklonal antikörlerin kullanılması yada çeşitli tümörler özel bazı belirteçlerin aranması (örn. germ hücreli tümörler için insan koryonik gonadotropini) tanıda yardımcı olabilir.

Tanıda kullanılacak bir diğer tetkik ise kraniyospinal aksın tercihen kontrastlı MRG ile tetkik edilmesidir. Beyin görüntülemesinde kontrastlı

kranyal tomografi de kullanılabilir. Kranyal görüntüleme LP öncesi kitle lezyonunu araştırılarak olası bir herniyasyona karşı önlem alınmasını da sağlar. Kontrastlı kranyal kompüterize tomografi LM'lı hastalarda %25-60 oranında anormal bulunabilir. Kontrastlı MRG ise özellikle spinal incelemede tomografiye göre belirgin üstünlük gösterir.

Ayrıca hastada BOS dolanımının durumunu görmek için radyonüklid akım çalışmaları da yapılabilir ki özellikle tedaviyi yönlendirmede önemli olup hastaların %30-40'ında BOS akım bozukluğu saptanmaktadır. Eğer hastada BOS dolanım bozukluğu varsa ve bu radyoterapi ile giderilemezse, intratekal tedavi için verilen ajanların dağılımı da yeterli olmayacağından tedavi etkisiz kalabilir. Bir çalışmada bu tür hastalarda yaşam süresinin düşük olduğu saptanmıştır.

Tedavisiz hastalarda prognoz kötü olup yaşam süresi 4-6 haftadır. Ölüm de sıklıkla ilerleyici nörolojik tabloya bağlıdır. LM ortaya çıktığında hastalar sıklıkla kanserin ileri evresinde bulduklarından tedavi de palyatif olmaktadır. Bununla beraber sistemik hastalığı kısmen kontrol altında olan ve fokal nörolojik bulgulardan çok, ensefalopati gibi kısmen kafa içi basınç artması ve hidrosefaliye bağlı belirtileri olan hastalarda oldukça iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Radyoterapi en etkili tedavi olup en belirgin etkisi ağrı üzerinedir. Görüntüleme sonuçları ve klinik bulgularla saptanan, hastalığın en yoğun olduğu yerler önce tedavi edilir. Yoğun tutulum olan yerler asemptomatik bile olsalar, intratekal kemoterapinin dağılım ve etkisini bozacaklarından tedavi edilebilirler. Sıklıkla 3000 cGy dozun 10 seansta verildiği şemalar kullanılır. Tüm kraniyospinal aksın ışınlanması hem hastalığın ağır tablosu nedeniyle ve hem de, kemik iliği rezervlerini yok ederek, daha sonra uygulanacak kemoterapiyi engelleyebileceği için kullanılmaz. Fokal tedavinin de radyosensitif olan lösemi, lenfoma ve daha az oranda olmak üzere meme kanseri dışında nörolojik tablonun düzelmesine etkisi olmaz. Bu hasta-

lıklarda bile defisit yerleştikten sonra tedavi için uzun süre beklenirse, oluşabilecek demiyelinizasyon ve aksonal hasar dolayısıyla klinik tablo düzelmebileceğinden LM acil tanı ve tedavi gerektiren bir nöroonkolojik tablodur.

Medikal tedavinin temelini ise intratekal kemo-terapi oluşturmakta olup, ya tekrarlayan lomber ponksiyonlarla yada bir ucu subkutan bir rezervuara (Ommaya rezervuarı) bağlı, diğer ucu ise lateral ventrikül içinde olan bir kateter yoluyla uygulanır. Yaygın kullanılan ajanlar sırasıyla metotreksat, sitarabin ve tiyotepa'dır. Ayrıca deneysel olarak temozolamid, topotekan, interlökin-2 ve alfa interferon da denenmektedir. Metotreksat en sık kullanılan ajandır. 12 mg dozunda verilir ve lösemi, lenfoma ve meme kanserinde kullanılabilir. Dört doz haftada iki kez, iki doz haftada bir kez, iki doz iki haftada bir ve iki doz ayda bir verilerek toplamda 10 doza ulaşılır. Her ilaç veriliste BOS örneği alınarak sitolojik inceleme yapılır. LM'ı olan hastalarda kan-beyin bariyeri kısmen de olsa yıkılmış olduğundan sistemik tedavinin de subaraknoid boşluğa geçme şansı vardır. Bu yüzden özellikle yüksek doz metotreksat ile yapılan sistemik kemoterapi de özellikle hematogen yada lenfoid doku kaynaklı tümörlerde kullanılmaktadır.

Leptomeningiyal tutulumlu solid tümör hastalarında en yoğun tedavi ile bile yaşam süresi 4-6 ayı geçmez. Ağrı dışında nörolojik belirti ve bulgulara çok etkin olmadığı halde hastaların %75 kadarında kliniği bir süre stabilize ettiği için hastalara tedavi önerilir. Solid tümörlerde en iyi cevap meme kanseri hastalarında gözlenmekte olup, bir çalışmada intraventriküler kateter ile tedavide 1 yıl yaşam süresi %25 olarak bulunmuştur. Leptomeningiyal lösemi ve lenfoma hastaları en iyi prognoza sahip hastalardır ve agresif bir şekilde tedavi edilmelidirler. Lösemilerde aylar-yıllar süreli remisyonlar gözlenebilir. Akciğer kanserleri içinde ise sadece küçük hücreli tipi tedaviye kısmi yanıt verebilmektedir. Melanoma ve diğer akciğer kanseri türleri sıklıkla yanıtıdır (4,5,6).

Spinal tümörlerin klinik bulguları:

Nörolojik prognozla çok yakın zamansal ilişkisi olduğundan spinal tümörlerin tanı ve tedavisi nöroonkolojinin acil konularından biridir. Klinik bulgular tümörün ekstra ya da intradural veya ekstra yada intramedüller olmasına göre değişir. En sık gözlenen tutulum tipi ekstradural olanıdır. Daha çok metastatik tümörler ile ortaya çıkar. İntramedüller tümörler içinde en sık görülen ikisi astrositom ve ependimom iken, intradural-ekstramedüller tümörlere örnek olarak da meningiyom ve nörofibrom verilebilir.

Ağrı özellikle epidural tümörlerde görülmekte olup, nedenleri arasında medulla spinalis iskemisi, periost gerilmesi, dura, yumuşak doku ve sinir kökü basıları sayılabilir. Ağrının özelliği yatmakla kötüleşmesidir (disk herniasyon ağrısının tersine). Eğer spinal vertebralarda instabilite varsa dinlenmek ağrıyı azaltabilir. Ağrı olmaksızın duyu kaybı ve güçsüzlük medulla spinalis basısında nadir gözlenen bir bulgudur. Torasik düzeyde medulla spinalis basısı olan hastalar göğüs kafeslerinde bant tarzı bir duyumsamadan yakınabilirler. Servikal lezyonu olan hastalarda ise boyun fleksiyonu ile ekstremitelerde elektriklenme hissi (L'hermitte bulgusu) olabilir. C2, C3 lezyonlarının aynı taraf yüzde duyu kaybına yol açabileceği unutulmamalıdır (V. Kranyal sinirin spinal çekirdeği bu düzeylere kadar iner). Eğer hastada başlangıçtan itibaren sfinkter sorunları başlamışsa sıklıkla intramedüller bir patoloji söz konusudur. Epidural medulla spinalis basısı (EMSB) geç dönemde sfinkter kusuru yapar.

Muayenede spinal duyarlılık, özellikle perküsyon ile uyandırılan ağrı önemlidir. Bulunabilir ise medüller duyu düzeyi, üst motor tipi güçsüzlüğün başlama düzeyi, varsa refleks kaybı ve bu refleksi sağlayan yapıların düzeyinin saptanması bilgi vericidir. Kauda equina sendromunda güçsüzlük ve ağrının sıklıkla asimetrik olacağı, güçsüzlüğün varsa alt motor nöron tipi olacağı ve derin tendon reflekslerinin azalmış ya da kayıp olarak saptanabileceği göz önüne alınmalıdır (3, 7).

Nöro-onkolojik acillerin en hızlı tanı ve tedavi planaması gerektireni olan EMSB ile ilişkili bilgi aşağıda daha ayrıntılandırılmıştır.

Birçok kanser hastasının otopsi çalışmalarıyla ortaya çıkarılmış asemptomatik olarak EMSB olmasına karşın, bunların az bir bölümünde klinik bulgular ortaya çıktığından, gerçek görülme sıklığı bilinmez. Bununla birlikte gerek otopsi çalışmalarından gerekse MRG'nin günlük pratiğe girmesiyle %4.4 ile %6 arasında değişen sıklıklar bildirilmektedir. Hemen tüm kanserler bu tabloya neden olabilese de daha sıklıkla gözlenen tümör tipleri; her biri %15-20 lik bir bölümü oluşturmak üzere; prostat, meme ve akciğer kanseridir. Diğer maligniteler arasında ise renal hücreli kanser, non-Hodgkin lenfoma ve multipl myelom %5-10'luk oranlarla yer alırlar. Çocuklarda bu dağılım farklı olup, Ewing sarkomu başta olmak üzere sarkomlar, nöroblastom, germ hücreli tümörler ve Hodgkin hastalığı ön sıraları alır.

Bu tablonun gerçek bir nöroonkoloji acili sayılmasının en önemli nedenleri; hastalığın daha tanısı konmamış kanserlerde %20 oranında ilk bulgu olarak ortaya çıkabilmesi, sıklıkla ilk belirti olarak ortaya çıkan ağrıyı çok hızlı bir biçimde hareket kaybının izleyebilmesi ve hastanın tedaviye alındığı andaki nörolojik durumunun sıklıkla tedavi sonrası da sürmesi nedeniyle, zaten kısıtlı yaşam süresi olan hastanın kalan yaşam süresi sırasında kaliteli yaşayıp yaşamamasını tablonun erken tanınıp tedavi edilmesinin belirleyebilecek olmasıdır.

EMSB vertebral kolonun belirli bölgelerini daha seçici olarak tutmaktadır. %60 olguda torasik bölge tutulmaktayken, bunu sırasıyla lumbosakral bölge (%30) ve servikal bölge (%10) izlemektedir. Bazı çalışmalarda belli bazı kanserlerin belli bölgeleri daha çok tuttuğu (örn. prostat kanseri için lumbosakral ve akciğer kanseri için torasik bölge) belirtilmişse de bu sonraki çalışmalarla yeterince desteklenmemiştir. Hastaların %85-90 kısmında vertebra gövdesi ve eklemlerindeki metastazdan kaynaklanan bası, kalan hastalarda pa-

ravertebral bölge tümörlerinin (sıklıkla lenfoma) intervertebral foramenlerden girmesiyle, doğrudan hematojen yolla yada kemiklerden kaynaklanan tümörler nedeniyle de ortaya çıkabilir (sarkomlarda olduğu gibi).

Klinik bulgular: Hastalığın klinik bulgularının bilinip bu tablodan şüphelenmek tanı için gereklidir. Yeni yapılan çalışmalarda dahi hastalara tedavi başlanması ile ağrı başlangıcı arasında 2-3 ay, güçsüzlükle ise 14 gün gibi bir zaman olabildiği gösterilmiştir.

Ağrı: Tanı sırasında hastaların %83-95 kadarında var olan, sıklıkla başlangıçta ortaya çıkan bir belirtidir. Nörolojik bulgulardan ortalama 7 hafta önce görülür. Sıklıkla lokal başlar ve sonra radiküler hale gelir. Lumbosakral bölgede bu daha sık görülür. Torasik bölgede radiküler ağrı ise önde birleşen bir kemer tarzındadır. Bununla beraber bir kanser hastasında sırt ağrısı ortaya çıktığında, radiküler özellik olmasa ve eşlik eden miyelopati bulgusu olmasa da vertebra metastazı ve EMSB düşünülmelidir.

Motor bulgular: Güçsüzlük tanı anında hastaların %60-85'inde bulunur. Konus medullarisin üzerindeki lezyonlarda klasik piramidal bulgularla (refleks canlılığı ve Babinski pozitifliği) birlikte bacak fleksorlarında belirgin tarzda, eğer lezyon torasik medulla spinalisin üzerindeyse ek olarak kol ekstansorlarında belirgin güçsüzlüğün de eşlik ettiği tarzındadır. Eğer EMSB kauda equina civarında ise ikinci motor nöron tipi bir güçsüzlük vardır ve lateralize lezyonlarda asimmetrik güçsüzlük ortaya çıkabilir. Hastalarda ortaya çıkan bir diğer güç kaybı nedeni de kompresyon kırığı sonrası uzun süre hareketsiz kalmaya bağlı kas atrofisi ve güçsüzlüktür.

Duyu bulguları: İlk iki belirtiyeye göre daha az gözlenirse de hastaların çoğunda duyu bulguları ortaya çıkabilir. Duyu kaybı sıklıkla EMSB yaratan lezyona göre daha aşağıdan başlar. Kauda equina lezyonlarında eğer tarzı duyu kaybı gözlenir. Bazen radiküler dağılımda bir duyu bozukluğu da

olabilir. Buna karşın intramedüller lezyonlarda sakral bölge duyusu korunmuştur.

Otonom tutulum: Hastalarda konus medullaris ve iki taraflı kauda equina tutulumlarının dışında oldukça geç bir bulgudur. Sıklıkla idrar retansiyonu tarzındadır. EMSB şüphesi olan hastalarda hiç farkında olamadan çok büyük boyutlara ulaşabilen vezikal glob saptanabilir. Ek olarak kullanılacak opioidler ve antikolinergikler de bu tabloya katkıda bulunabilirler.

Tanı: Sırt ağrısı olan her hastada istenebilecek ilk tetkik düz vertebra grafisidir. Hastaların %75-83 kadarında ya vertebral çökme veya pedikül erozyonu gösterilebilir. Bununla birlikte bu lezyonların varlığı EMSB için kesin bulgu değildir. Daha önce miyelografi ve kemik sintigrafisi tanıya büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Ancak MRG sonrası dönemde hem birden çok düzeyde olması olasılığı olan EMSB'nı daha iyi gösterebilmesi ve hem de miyelografi kadar invazif bir tetkik olmaması nedeniyle bu tetkik ön plana çıkmıştır. Ayrıca yeni kemik oluşumu ve kanlanmanın az olduğu multipl myelom gibi tümörlerde yalancı negatif sonuçlar vermesi ya da kanser dışı lezyonlarda da aktif madde tutulumu olabilmesi nedeniyle duyarlı olsa da özgül olmayan bir tetkik olan kemik sintigrafisinden de daha fazla tercih edilir. Ayırıcı tanıda disk hernisi gibi muskuloskeletal bozukluklar, epidural abse yada hemoraji (özellikle lomber ponksiyon yapılmışsa), arteriyovenöz malformasyon, meningiyom, nörinom, intramedüller metastaz, radyasyon miyelopatisi düşünülebilir.

Tedavi: EMSB hastasının tedavisinde birkaç amaç vardır. Bunlardan biri ağrının giderilmesidir ki, ağrı bazen hastanın muayene edilmesini bile engelleyecek ölçüde yoğun olabilir. Steroid uygulaması ağrıyı birkaç saat azaltabilirse de bazen opioid analjezikler gerekli olabilir. Radiküler ve nöropatik ağrı varsa hastaya antiepileptikler (karbamazepin, gabapentin yada valproat) yada trisiklik antidepressanlar (amitriptilin, imipramin) verilebilir (anti kolinerjik etkiye dikkat!).

Bir diğer amaç hastanın halihazırdaki nörolojik durumunun korunması ve yapılabilirse daha iyi hale getirilmesidir. Bu amaçla tanı konur konmaz hem hastanın ağrısını gidermek ve hem de olası onkolitik ve anti ödem etkinliğinden yararlanmak için glukokortikoid tedavi başlanmasıdır. Onkolitik etkinlik lenfoma, lösemi ve bazı meme kanseri olguları için söz konusu olabilir. Eğer tanıda lenfoma düşünülüyorsa hastaya biyopsi öncesi steroid verilmesi tümörü büyük oranda ortadan kaldırıp tanıyı güçleştirebilir. Steroidlerin gerek beyin metastazında gerekse EMSB'ında optimal dozları ve hangi tipinin kullanılacağı konusu tam olarak açıklığa kavuşmamışsa da gerek mineralokortikoid etkisinin (su ve tuz tutulumu) olmaması, daha az davranışsal ve kognitif etkilenmeye yol açması, uzun yarı ömrü ve lökosit migrasyonunu diğer steroidlere göre daha az inhibe edip daha az enfeksiyon riski yaratması nedeniyle deksametazon nöroonkolojide daha çok tercih edilmektedir. Florlu bir steroid olması nedeniyle daha fazla miyopati oluşturabileceği de ileri sürülmektedir. Hayvan deneylerinde medulla spinalis travmaları üzerinde yapılan çalışmalarda 100 mg/gün dozunda yararlı olduğu gösterilen deksametazonun önceleri bu yüksek dozunun kullanılması düşünülmüşse de sonradan yapılan çalışmalarda çok fazla ağrısı olmayan ve nörolojik tablosu durağan olan hastalarda ikiye bölünmüş oral dozlar halinde 16-32 mg/gün dozlarının da etkin olduğu saptanmıştır. EMSB'lı hastalarda yapılan bir çalışmada steroid alan ve almayan hastalar standardize radyoterapi ile tedavi edildiklerinde tedavi sonunda ve 6 ay sonra steroid alan grup almayanlara oranla daha fazla ambulatuvar halde kalmıştır (%81 vs 63 ve %59 vs 33)

EMSB hastasının halihazırdaki en etkin tedavisi radyoterapidir. Karşılaştırmalı bir çalışma yapılmadığı için optimum doz belirlenmemiştir. Fakat bugün kabul gören doz medulla spinalisin hem EMSB'nın zararlı etkilerinden hem de radyoterapinin zararlarından korunabileceğinin düşünüldüğü 10 fraksiyonda 3000cGy dozudur. Hastalığın bir-

den çok lokalizasyonda varolması halinde bu doz bile ciddi miyelosupresyona neden olabilir. Birçok seride tedavi edildikleri sırada ambulatuvar olan hastaların %80-100 oranında ambulatuvar kaldıkları gözlenmiştir. Paraparetik hastaların üçte biri, paraplejik hastaların ise %2-6'sı tekrar yürür hale gelmiştir. Tedavi öncesi üriner kateteri olan hastaların %20-40'ı tedaviden sonra katetersiz hale gelmiştir.

Özellikle daha radyosensitif olan lenfoma, multipl miyelom, prostat ve meme kanserlerinde radyoterapinin prognozu daha iyidir.

EMSB tedavisinde cerrahi:

Basit laminektomiden ciddi vertebra korpus ya da korpuslarının çıkarılması ve vertebra stabilizasyon operasyonlarına kadar uzayabilen cerrahi girişimler seçilmiş hastalarda yüz güldürücü sonuçlar verebilmektedir. Cerrahi girişim endikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

1. Primer tümörün bilinmemesi.
2. Radyoterapi sonrasında relaps.
3. Radyoterapi alırken kötüleşme gözlenmesi.
4. Nörolojik belirtilerin hızlı ilerlemesi.
5. Spinal stabilizasyon bozukluğu.
6. Radyorezistan tümör (renal hücreli tümör, malign melanom).
7. Cerrahi ile kür şansı (sistemik hastalık kontrol altında) (4,5,6,7,8).

Kanser Hastasında Bilinç Bulanıklığı ve Kaybı

Bilinç bozukluğu ve kaybı kanserli hastalarda ağrıdan sonra en sık karşılaşılan belirtidir. Bilincin iki komponentinden uyanıklık ve farkındalığın kaybı daha çok somnolansdan komaya giden bir spektrum gösterirken; içerik bozukluğu sıklıkla akut konfüzyonel durum, akut organik beyin sendromu ya da deliryum olarak isimlendirilir. Daha önce normal olan bir hastanın, aniden uygun davranışlar ve kognitif bozukluklar sergilemesi ve muhakeme kusuru göstermesi gerek hastanın kendisi ve gerekse yakınları açısından oldukça zorluk yaratan bir durumdur. Ayrıca bu hasta gru-

buna uygun tıbbi hizmetin de verilmesi güçtür. Bu hastalar sıklıkla ciddi bir medikal hastalığın ileri döneminde buldukları ve birden çok zararlı etkenin etkisinde oldukları için deliryum aynı zamanda mortalitenin de yüksek oranda gözlendiği bir klinik tablodur. Kanser hastasında da sıklıkla birden çok etken hastanın hem uyanıklık ve farkındalığını ve hem de bilinç içeriğini etkileyerek hastada koma ve öncüllerine yada deliryuma neden olabilir. Bu etkenler aşağıdaki tabloda sıralanmıştır.

Oldukça uzun olan bu listedeki etmenlerden biri, yada bazen birkaç tanesi bir arada, hastadaki bilinç bulanıklığı yada kaybına neden olabilir. Hasta etiyojiye yönelik olarak araştırılırken, kapsamlı biyokimya incelemesi ve kan tablosunun incelenmesinin yanı sıra, aldığı tüm ilaçların gözden geçirilmesi ve non-konvülsif bir status epileptikus dışlamak üzere EEG tetkikinin de eksik bırakılmaması uygun olur. Ayrıca bu tetkik metabolik bozukluklar sırasında da yaygın yavaşlama ve beraberinde bazen trifazik dalgaların varlığını göstererek yardımcı olur. Tercihen kontrastlı kranyal MRG şeklinde bir görüntüleme tetkikine de başvurmak gereklidir. Klinik LM'ı düşündürüyorsa yada bir enfeksiyon düşünülüyorsa LP tetkik listesinde yer almalıdır. Deliryum patogeneğinde en fazla suçlanan nörotransmitter sistemi kolinerjik sistem olduğundan tedavide merkezi etkili kolin esteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Beraberinde nöroleptikler özellikle ajite tablolarda uygulanabilir. Alkol kesilme sendromuna bağlı olanlar dışında deliryum tedavisinde benzodiyazepinlerin yeri yoktur. Bu arada özellikle anti kolinerjik özelliği olan ilaçlar başta olmak üzere deliryuma neden olabilecek ilaçların kesilmesi, sıklıkla kanserin son evresinde olduğu için çoklu organ yetersizliği içindeki hastaya, destekleyici tedavi ve uygun beslenme uygulanması da yararlı olur. Hastaların az bir kısmında (%4) deliryumun belirti ve bulgularının ortadan kalkması hastanede yatarken olmaktadır ancak %20 kadarında ilk 3 ay içinde tam iyileşme gözlenir. Onkolojik popülasyonda yapılan bir ça-

lışmada ise daha iyi düzelme oranları (%67) gözlenmesine karşın, deliryum gelişmiş olan hastaların prognozları daha kötü olup, 1 aylık mortalite %25 olarak bulunmuştur.

Kanserli hasta göz önüne alındığında bilinç bulanıklığına neden olan yukarıdaki geniş kapsamlı tablo içinde önemli yer tutan iki tanesi olan epilepsi ve inme aşağıda biraz daha ayrıntılı olarak verilecektir (5, 6, 7).

Kanserli Hastalarda Epileptik Nöbet

Epilepsi nöbeti, gerek primer beyin tümürlü, gerek serebral metastazlı ve gerekse leptomeningiyal metastazlı hastalarda hastalığın tanısından önce yada gidişi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Erişkinde primer serebral tümörler için tanı öncesi nöbet geçirme oranı %20-40 iken hastalığın gidişi sırasında da %20-45 oranında epileptik nöbet göz-

lenir. Uzun sürede gelişen daha selim serebral tümörlerde nöbet oranı daha fazladır. Daha iyi huylu olan çocukluk çağının supratentoriyal primer beyin tümörlerinde nöbet oranının %50-80 düzeyine ulaşması da bunu destekler. Serebral parenkim metastazı olan hastalarda da nöbet, gerek hastalığın başlangıç bulgusu olarak (%20), gerekse gidiş sırasında (%20) ortaya çıkabilir. Multipl ve hemorajik metastazlar ve daha çok gri maddeye metastaz yaptığı için melanoma daha fazla nöbete neden olur. Leptomeningiyal metastaz da %15 oranında epileptik nöbete yol açabilir. Yaş ilerledikçe yeni çıkan bir nöbetin altından bir tümör çıkma oranı artmaktadır. Tümör nedeniyle ortaya çıkan nöbetlerin belli başlı özellikleri; eğer temporal lob tutulmuşsa koku ve tat halusasyonlarının varlığı, artan nöbet sıklığı ve değişen nöbet şekli, nöbetler eğer fokal başlıyorsa sıklıkla post-iktal bazen de inter-iktal dönemde fokal nörolojik bulguların

Tablo 4. Kanser Hastasında Deliryum Nedenleri

Primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörü
Sekonder MSS tümörü
Beyin metastazı
Leptomeningiyal metastaz
Kanserin metastaz dışı komplikasyonları
Hepatik, renal, pulmoner yetersizliğe bağlı metabolik
Ensefalopati
Enfeksiyonlar
Elektrolit anormallikleri
Glikoz anormallikleri
Hematolojik anormallikler
Paraneoplazik nörolojik sendromlar
Tiyamin ve B ₁₂ vitamini eksikliğini de içeren beslenme bozuklukları
Antineoplastik tedavilerin toksik etkileri
Kemoterapi (ifosfamid vs.)
Serebral radyoterapi
Diğer ilaçlara bağlı toksik etkiler
Neoplazi ile ilişkisiz diğer hastalık ve durumlar
MSS hastalığı (inme, vaskülit, travma)
Kardiyak hastalık
Pulmoner hastalık
Endokrin hastalık
Alkol ya da ilaç kötü kullanımı/bırakılması

varlığı olarak sıralanabilir. Kanser hastasında nöbet ortaya çıkaran diğer nedenler arasında; menenjit ve serebral abse gibi enfeksiyonlar, hipokalsemi ve hipoglisemi gibi metabolik sorunlar, radyasyon nekrozu gibi tedavi sorunları, bazı kemoterapötikler (ifosfamid, Sisplatin, IL-2 vs.) ve limbik ensefalit gibi paraneoplazik sendromlar sayılabilir.

Nöbetler intrakranyal kitle lezyonu olan hastalarda hem kafa içi basıncını daha da artırarak ve hem de beyindeki eksitatör aminlerin dengesini değiştirerek bilinci bulanık olan hastanın daha da kötüleşmesine neden olabilirler. Bu yüzden özellikle epilepsi statusu öncelikli olmak üzere acilen tedavi gerektirirler. Tedavinin en önemli prensibi mümkünse tek ilaçla tedavi yapılmasıdır. Hasta ilacın toksik etkilerine karşı çok sıkı bir şekilde izlenmeli ayrıca hasta yakınları da belirgin olmayan nöbetlerin de dikkatle gözlenmesi için uyarılmalıdır. Anti epileptik ilaç seçerken ilacın etkinliğinin yanı sıra yan etki profiline de dikkat edilmelidir. Topiramal alan hastaların %10 kadarında dil bozuklukları gözlenmekte, fenobarbital beyin tümörü olan hastalarda %20 oranında omuz-el sendromuna neden olmakta ve valproat da nadir de olsa hastalarda parkinsonizm ve ensefalopatiye yol açmaktadır. Özellikle radyoterapi ile birlikte kullanıldıklarında daha sık olmak üzere; karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital %14-25 oranında kızarıklık ve deri döküntüsünden Stevens Johnson sendromuna uzanan bir spektrumda yan etkiye yol açabilirler. Ayrıca başta karbamazepin olmak üzere, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital ve felbamat gibi enzim indükleyen anti epileptik ilaçlar sitokrom P-450 sistemi üzerinden gerek kortikosteroidler ve gerekse metotreksat, irinotekan, topotekan, siklofosfamid, sisplatin gibi kemoterapötikler ile etkileşime girerek, bu ilaçların etkinliklerini etkileyebilmektedirler. Bu yüzden valproik asid, gabapentin, vigabatrin, lamotrijin gibi enzim indüklemeyen yada bu etkileri sınırlı olan ilaçlar kullanılabilir. Fenitoin ve fenobarbital özellikle parenteral formlarının varlığı dolayısıyla yine de tercih edilebilir durumdadırlar. Tedavide

bir diğer yöntem de nöbete neden olan lezyonun, tercihen MRG' ye ek olarak gerekirse invazif EEG yöntemleri de kullanılarak belirlenip, cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bu yöntem daha selim tümörlerde %65-80 oranında etkin olmasına karşın gliyoblastoma multiforme gibi daha habis olanlarda başarı oranı %30-60 arası değişmektedir.

Bir diğer tartışmalı konu da primer yada metastatik serebral tümörü olan hastalarda önleyici antiepileptik tedavi uygulamasıdır. Henüz profilaktik antiepileptik uygulanması konusunda yeterince uygun çalışma olmamasına karşın, yapılan çalışmalara göre antiepileptik ilaçlar tümörlü hastanın ilk nöbetini önleyemezken tekrarlayan nöbetleri engelleyebilmektedir. Bu olgunun açıklaması halen bilinmemektedir. Bu yüzden daha çok gri maddeye metastaz yapan malign melanoma dışında olası potansiyel yan etkileri göz önüne alınarak hastaya ilk nöbetine kadar antiepileptik ilaç başlanmaması uygun olur (4,8).

Kanserli Hastada İnme

Kanserli hastada inme normallerde olduğu gibi enfarkt yada hemorajiye bağlı olmak üzere iki mekanizmayla ortaya çıkar. Bununla beraber risk faktörleri oldukça farklıdır.

Enfarkt

Koagülopati: Kanser sırasında sıklıkla sistemik bir hiperkoagülasyon gözlenir. Özellikle yaygın kanser hastalığı sırasında daha fazladır. Kanser dokusunun ve konak damarlarının salgıladığı maddelere yada tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca karaciğerin yaygın tutulumu hem koagülasyon faktörlerinin salgılanmasını azaltarak koagülasyon kusurlarına ve hem de fibrinolitik sistemi bozarak hiperkoagülopatiye yol açar. Tedaviye bağlı olanların önde geleni L-asparaginaza bağlı venöz tıkanmalardır ki hem enfarkt ve hem de hemorajiye yol açabilir.

Non-bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) de sistemik hiperkoagülöpatinin bir sonucu olup

serebral enfarkta yol açabilir. Bazen kanserin öncü bulgusu olarak ortaya çıkabilen NBTE, adenokarsinom (özellikle müsin salgılayanlar) ve lenfoma hastalarında sıklıkla gözlenir. Allogenik kemik iliği transplant hastalarında %7 gibi oldukça büyük sıklıkta gözlenir. Enfarktlar hem serebral damarlar da da eş zamanlı olarak tıkanmaların olması ve kalpteki vejetasyonların embolisine bağlıdır. Tanıda vejetasyonların transtorasik ekokardiyografi ile görülmesi güç olduğundan, transözofageyal ekokardiyografi daha etkilidir. Kranyal görüntüleme için MRG ve tıkanmış damarların gösterilmesi için ise anjiyografi kullanılabilir. Tedavide asıl olan kanserin tedavisi olup, kontrollü çalışmalar olmamasına karşın intravenöz heparin de kullanılabilir.

Serebral intravasküler koagülasyon, sıklıkla fokal bulgudan çok genel ensefalopati tablosu ile ortaya çıkar ve sıklıkla ilerleyerek komaya yol açar. Bazen parsiyel nöbet tarzında fokal bulgular da eşlik edebilir. Meme kanseri, lösemi ve lenfomanın ileri evrelerinde daha sık görülür. Bilinen bir tetkik ve tedavi yöntemi yoktur.

Venöz oklüzyon, başta lösemi olmak üzere sıklıkla hematolojik malignitelerde ortaya çıkar. En sık superiyor sagittal sinüs etkilenir. Baş ağrısı sıklıkla ilk belirti olup, nöbet, fokal bulgular yada ensefalopati gelişebilir. MRG' de tromboz yada akım yokluğu saptanır. MRG' de lezyon yoksa anjiyografi veya MR venografi tanıda yardımcıdır. Plasebo kontrollü bir çalışmada antikoagülasyonun bir üstünlüğü gösterilememiş olsa da çoğunlukla başka bir silahımız bulunmadığından hasta bazında değerlendirilerek kullanılmaktadır.

Tümörle ilişkili: Damar basısı yada infiltrasyonu, sıklıkla venöz sinüsler civarında görülür. Sık neden olan maligniteler arasında nöroblastom, lenfoma ve akciğer kanseri sayılabilir. Baş ağrısı, papilla ödemi ve kusma başlangıç bulgusu olup, venöz enfarkt yada kanama gelişirse fokal bulgular eklenebilir. MRG' de venöz oklüzyon bulgularına ek olarak dura yada kafa tası metastazı görülebilir. Tedavide total beyin ışınlaması kullanılır.

Leptomeningiyal metastazlar da Virchow-Robin boşluklarını infiltre ederek enfarkta yol açabilirler. Tedavi intratekal kemoterapi veya radyoterapidir.

Tümörler emboli yoluyla da beyne gelerek geçici iskemik ataklara yada enfarkta yol açabilirler. Akciğer yada kalbin primer veya metastatik tümörleri en sık görülen nedendir. Kardiyak tümörlerin en fazla görüleni sarkomlardır. Akciğer kanseri için torakotomi yapılmasından hemen sonra ortaya çıkan iskemik inmelere emboli olasılığı büyüktür. Ekokardiyografi ve MRG seçilecek tanı yöntemleri olup, tedavi primer tümöre ve görülüyorsa serebral tümöre yönelik olmalıdır.

Tedavi ile ilişkili: Kemoterapi uygulanması, endotel hasarı, vaskülit yada vazospazm gibi çeşitli mekanizmalarla sistemik veya serebral tromboza yol açabilir. Kimi zaman serebral arteriyel tromboza yol açsa da sıklıkla venöz sinüs trombozuna yol açarak venöz enfarkt yada kanama ortaya çıkaran L-asparaginaz bu ilaçların en bilinenidir. Venöz oklüzyon MRG yardımıyla gösterilebilir. Dikkat edilmesi gereken bir özellik l-asparaginaza bağlı oklüzyonların sıklıkla rekanalize olmasıdır. Bu yüzden konservatif davranılabilirse de seçilmiş hastalarda koagülasyon faktörlerinde belirgin azalma varsa tüketimin engellenmesi için antikoagülan kullanılabilir. Klinik deneyim sonraki kürlerin aynı komplikasyona yol açmadığını göstermiştir. Sisplatin ve meme kanserinde kullanılan kemoterapi ve hormon terapisi kombinasyonlarının da serebral veya sistemik tromboza eğilimi artırdığı bilinmektedir.

Radyoterapinin tedavi alanı içerisindeki damarlarda ateroskleroza hızlandırıcı etkisi vardır. Baş ve boyun tümörlerinin tedavisi sırasında karotis arter sistemi sıklıkla etkilenir. İleri yaş ve radyoterapinin üzerinden en az beş yıl geçmiş olması bu riski artırır. 367 hastada yapılan bir çalışmada serebral enfarkt rölatif riski 10.1 olarak bulunmuş ve ışınlama ile enfarkt arasındaki medyan süre ise 10.9 yıl olarak saptanmıştır. Bilinen diğer risk faktörlerinin ek kötüleşmeye yol açıp açmadığı belli

olmayan bu klinik tabloda önleyici tedavi bilinmemekle birlikte endarterektomi ve stent uygulaması tedavide kullanılmıştır.

Baş ve boyun cerrahisi sırasında karotis ligasyonu yada kesilmesi ile de enfarkt görülmektedir.

Enfeksiyonlar özellikle fungal sepsis hastalarda embolizasyona yol açabilir. En sık *Aspergillus* ve *Candida* sorumlu olup birincisi sıklıkla nöbet ve fokal bulguya yol açarken son etken sıklıkla genel bir ensefalopatiye yol açar.

Kanamama

Koagülopati: Beyin kanamaları kansere yada tedavisine bağlı koagülopatiyeye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Parenkim, ventrikül içi, subdural yada subaraknoid kanamalar görülebilir. Akut yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) trombositler, koagülasyon faktörleri ve koagülasyon inhibitörlerini tüketerek kanamaya yol açabilir. En sık promiyelositer lösemi tedavisinin indüksiyon fazında gözlenir. DIC dışında, kemik iliğinin gerek metastaz ve gerekse tedavi ile harabiyeti sonucu oluşmuş trombositopeni ($< 50000/\text{mm}^3$) ve karaciğerin yaygın tutulumuna bağlı koagülasyon faktör yapımı azalması da kanamaya yol açabilir. Sagittal sinüs trombozuna bağlı venöz enfarkt alanlarında da kanama görülebilir. Subdural kanamalara DIC, sepsis ve meningeal lösemi neden olabilir. Klinik olarak akut yada yavaş gelişen baş ağrısı, kusma, ensefalopati ve/veya fokal bulgular şeklinde olabilir ve hastada hızla bilinç kaybı yerleşebilir. Trombositopeni küçük ve birden çok sayıda kanamaya yol açarken diğer etmenler sıklıkla tek ve büyük bir lobar kanamaya neden olur. DIC tanısı için fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer düzeyleri, düşük trombosit, uzun aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve uzun protrombin zamanıdır. DIC' da tedavi çelişkilidir ve tüketim koagülopatisini engellemek için antikoagülan kullanımını da içerir. Büyük ve bilinci etkileyen ulaşılabilir hematomlarda koagülasyon faktörleri ve trombosit miktarı düzeltilebilirse cerrahi düşünülebilir.

Tümörle ilişkili: Solid tümörlü hastalarda en sık görülen kanama nedenidir. Kanamanın mekanizması olarak hızlı gelişen tümör nekrozu, yeni oluşan ince çeperli tümör damarlanması ve bir damarın tümör invazyonu ile rüptürü ileri sürülmüştür. Altta yatan tümörlerin en sık rastlananları olarak; melanoma, germ hücreli tümörler, papiller tiroid kanseri, hepatoselüler kanser ve akciğer kanseri sayılabilir. Sıklıkla akut olarak gelişen, baş ağrısı, bulantı, kusma bilinç değişikliklerine zaman zaman fokal bulgular eşlik eder. Görüntüleme kanamanın daha çok lobar karakterde olması, erken dönemde kontrast tutması ve belirgin ödem varlığı tümör kanamasından şüphe ettirir. Akut ve yaşamı tehdit eden kanamalarda cerrahi düşünülebilir. Bazen tümör çok küçük olabileceğinden, hematoma dikkatli patolojik incelenmesi önemlidir. Klinik stabilse, steroidler ve radyoterapi düşünülebilir.

Dural metastazlar subdural hematoma neden olabilirler. Solid tümörler olarak meme, prostat ve gastrik kanserler hematolojik tümörler olarak akut ve kronik lenfositik lösemi yada lenfoma sıklıkla görülen nedenlerdir. İntraparenkimal kanamaya göre daha az öldürücüdür. Bazen ilerleyici bilinç bozukluğu yada fokal bulguların varlığında cerrahi drenajı gerektirebilir. Ek olarak radyoterapi düşünülebilir.

Tedavi ile ilişkili: L-asparaginaz, uygulanan hastaların küçük bir kısmında venöz tıkanmanın yanında kanamaya da yol açabilir. İlaçla tetiklenen fibrinolizis yada koagülasyon faktörlerinin tüketilmesi ileri sürülen mekanizmalardır (4,5,6,7).

Kanserli Hastada Gelişen Baş Ağrısı

Acil odasına yeni başlamış şiddetli bir baş ağrısı ile gelmiş hastada kitle lezyonunu düşündürecek kesin bir bulgu yoktur. Bu yüzden bu hastaların tamamı dikkatle muayene edilmeli ve gerekirse kranyal görüntüleme istenmelidir. Bununla birlikte tümörlü hastada hızlı büyüyen kitle, BOS dolaşım yollarının tıkanması, akut ödem gelişimi ve tümör içine kanama hastayı akut baş ağrısı ile aci-

le getirebilir. Kafa içi basınç artışı sonucu baş ağrısına neden olacak bir durum da kranyal radyoterapi sırasında ortaya çıkabilecek ödemdir. Hasta eğer kortikosteroid almıyorsa başlanmalı, eğer kortikosteroid altında gelişen bir ödem söz konusu ise dozu artırılmalıdır. Hastanın kortikosteroid dozunun radyoterapinin bittiği gün hemen kesilmesi yada azaltılması da baş ağrısını tetikleyebilir. Bu yüzden özellikle hafta sonu tatiline girerken kortikosteroid dozu azaltılmamalı yada kesilmemelidir. Ödemi artırabilecek bir diğer olay da bazı kemoterapötiklerin (örn. sisplatin) sistemik toksisitesini azaltıp diürez sağlamak için hipotonik hidrasyon yapmaktır.

Bir çalışmada acil birimine baş ağrısı ile başvuran hastaların %4 kadarında intrakraniyal patoloji saptanmış ve bu hastalarda öngörülecek iki özellik ağrının ense yada oksipital bölgede ve akut ortaya çıkması olarak saptanmıştır. Eşlik eden nörolojik muayene bulgusu olması (%39) ve hasta yaşının 55 üzerinde olması da tanıda yardımcı olan bulgular olarak bulunmuştur.

Kanserli hastada bir diğer akut baş ağrısı nedeni de venöz sinüs trombozudur. Büyük enfarktlar, kanamalar, menenjit yada apse gibi enfeksiyonlar ve hipoksi, hiperkarbi yada hipoglisemi gibi nedenler de akut tabloya neden olabilir. Tanıda öncelikle yapısal lezyonlar için kontrastlı CT yada

MRG yapılmalı sonrasında gereklilik sırasına göre LP dahil diğer tetkikler eklenmelidir. Ağrının tedavisi sıklıkla etiyolojik nedene göre yapılır. Bu arada kanserli hastada da migren veya küme baş ağrısı gibi şiddetli primer baş ağrılarının etiyolojik neden olarak saptanması çok şaşırtıcı olarak karşılanmamalıdır (1,2,4).

Kaynaklar

1. *Neurologic Complications of Cancer*. Editör: Jerome B. Posner. Philadelphia: F.A. Davis, 1995.
2. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Editörler: David Schiff and Patrick Y. Wen. New Jersey: Humana Press Inc., 2003.
3. *Practical Neuro-oncology a Guide to Patient Care*. Editörler: Leslie D. McAllister, John H. Ward, Susan F. Schulman and Lisa M. DeAngelis. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002.
4. Erkol G. Nöroonkolojide Aciller: Üç Tablo, Üç Semptom ve Tedavi sorunları. *Güncel Klinik Onkoloji. Sempozyum Dizisi No: 37. Aralık 2003 Sayfa: 71-86.*
5. Siva A., Erkol G. Sistemik Kanserlerin Nörolojik Komplikasyonları. *Güncel Klinik Onkoloji. Sempozyum Dizisi No: 37. Aralık 2003 Sayfa: 239-274.*
6. Siva A., Erkol G. Sistemik Kanserlerin Nörolojik Komplikasyonları. *Kanser Hastasına Yaklaşım, Tanı, Tedavi ve Takipte Sorunlar. 2002 Sayfa: 203-232.*
7. *2003 Syllabi on CD-ROM. American Academy of Neurology 55th Annual Meeting. March 29-April 5, 2003, Honolulu Hawaii.*
8. *2004 Syllabi on CD-ROM. American Academy of Neurology 56th Annual Meeting. April 24-May 1, 2004, San Francisco California.*