

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

DR. BÜŞRA GÜL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

DR. BÜŞRA GÜL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı:
PROF. DR. YALÇIN KOCAOĞULLAR

KONYA, 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
TEZ METNİ	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İntrakranial Metastazların Epidemiyolojisi.....	2
2.1.1. Akciğer Kanseri	4
2.1.2. Meme Kanseri	5
2.1.3. Malign Melanom	5
2.1.4. Renal Hücreli Karsinom (RCC)	6
2.1.5. Gastrointestinal Sistem Kanselleri	6
2.1.6. Genitoüriner Sistem Kanselleri	6
2.1.7. Primeri Bilinmeyen Beyin Metastazları	6
2.2. İntrakranial Metastazların Etiyolojisi	7
2.3. İntrakranial Metastazlarda Semptom ve Bulgular	8
2.4. İntrakranial Metastazlarda Tanı ve Nöroradyoloji	9
2.5. İntrakranial Metastazlarda Ayırıcı Tanı	18
2.6. İntrakranial Metastazlarda Tedavi Yöntemleri.....	21
2.6.1. Cerrahi Tedavi	23
2.6.2. Radyoterapi ve Stereotaktik Radyocerrahi	26
2.6.3. Sistemik Tedavi (Kemoterapi, Hedefe Yönelik Terapi ve İmmunoterapi).....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
3.1. Çalışma İçeriği.....	31
3.2. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bir çok konuda konuda desteği olan Prof. Dr. Fatih Keskin, Prof. Dr. Yalçın Kocaoğullar, Prof. Dr. Ahmet Önder Güney, Prof. Dr. Mehmet Fatih Erdi, Doç. Dr. Bülent Kaya, Dr. Öğr. Üyesi Densel Araç ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kenan ve Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Sertdemir hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve mesai yaptığımız tüm yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve eğitim hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim annem, babam ve sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

ÖZET

METASTATİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

DR.BÜŞRA GÜL, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2024

Amaç: Opere ettiğimiz metastatik beyin tümörü olan hastaların survey süreleri ve surveye etki eden faktörler açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde Ocak 2014-Haziran 2022 tarihleri arasında metastatik beyin tümörü nedeniyle opere edilen 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, primer malignite tanısı , primer tanı ile metastaz arasında geçen süre, diğer organ metastazları, radyoterapi-kemoterapi öyküsü, Karnofsky performans skoru, intrakranial metastaz sayısı ve survey açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Bulgular: Beyin metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların 57'si (%69,5) erkek, 25'i (%30,5) kadın hastaydı. Yaş ortalaması $58,18 \pm 10,78$ olarak bulundu. Hastaların %45,1'inde akciğer kanseri, %12,2'sinde meme kanseri, %9,8'inde hastada kolon adenokanser ve %6,1'inde malign melanom metastazi tespit edildi. Erkek hastaların kadın hastalara göre, Karnofsky skoru 70'in altında olan hastaların da Karnofsky skoru 70 ve üzerindeki hasta grubuna göre yaşam süreleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Hastalar tedavi şekillerine göre değerlendirildiğinde sadece cerrahi tedavi yapılan, RT ve/veya KT almayan hastaların yaşam süresi diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. 65 yaş ve üstündeki hastaların, 65 yaş altındaki hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Çalışmaya katılan hastaların ortalama surveyi 10,52 ay olarak hesaplandı.

Sonuç: Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle kanser hastalarının sağ kalım süreleri uzamış ve beyin metastazlarını görülme sıklığı artmıştır. Cerrahi tedaviye uygun olan hastalar dikkatle seçilmeli ve beyin metastazlarının tedavisinde multidisipliner yaklaşım tercih edilmelidir. Cerrahi rezeksiyon beyin metastazlarının tedavisinde temel tedavi prensiplerinden biridir, KT ve/veya RT ile birlikte survey üzerine olumlu katkıları mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: İntrakranial metastaz, kanser, beyin tümörü

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF METASTATIC BRAIN TUMORS

BÜŞRA GÜL, MD- SPECIALIST THESIS, KONYA 2024

Aim: This study aims to retrospectively assess patients who underwent surgery for metastatic brain tumors and to analyze the factors influencing their survival.

Methods: Between January 2014 and June 2022, we conducted a retrospective assessment of 82 patients who underwent surgery for metastatic brain tumors at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Neurosurgery clinic. The patients were subjected to statistical evaluation concerning age, gender, primary malignancy diagnosis, duration between primary diagnosis and metastasis, presence of other organ metastases, history of radiotherapy-chemotherapy, Karnofsky performance score, number of intracranial metastases, and survival. The data collected from the research were analyzed using the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 package program.

Results: Patients who underwent surgery for brain metastases comprised 57 (69.5%) males and 25 (30.5%) females. The average age was 58.18 ± 10.78 . Primary malignancies were observed in lung cancer (45.1%), breast cancer (12.2%), colon adenocarcinoma (9.8%), and malignant melanoma metastasis (6.1%) of the cases. Males statistically exhibited significantly higher survival than females, and patients with a Karnofsky score below 70 had significantly lower survival compared to those with a Karnofsky score of 70 and above. Concerning treatment modalities, patients who underwent only surgical intervention without receiving radiotherapy (RT) and/or chemotherapy (CT) had statistically significantly lower survival. Additionally, patients over 65 years old had statistically significantly lower survival compared to those under 65 years. The mean survival for the study participants was calculated as 10.52 months.

Conclusion: Improved diagnostic and therapeutic modalities have prolonged the survival of cancer patients and increased the incidence of brain metastases. Patients suitable for surgical treatment should be carefully selected and a multidisciplinary approach should be preferred in the treatment of brain metastases. Surgical treatment is one of the primary therapeutic principles in the treatment of brain metastases, and in combination with CT and/or RT, it has positive contributions to survey.

Key Words: Intracranial metastases, cancer, brain tumor

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Karnofsky Performans Skalası (KPS).....	25
Tablo 2. RPA Sınıflaması.....	25
Tablo 3. Hastaların Patoloji Sonuçlarının ve Primer Tanı Varlığı Durumlarının Dağılımları.	33
Tablo 4. Hastaların Organ Metastazları, Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumlarının Dağılımları	34
Tablo 5. Hastaların Kranial Metastaz Bölgeleri, Metastatik Odak Sayıları ve Nüks Durumlarının Dağılımları.....	35
Tablo 6. Hasta Özelliklerinin Yaşam Sürelerine Etkilerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 7. Meme ve Akciğer Kanseri Tanılı Hastaların Beyin Metastazı Yapma Sürelerinin Karşılaştırılması	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Malign melanom metastazı, kitle içi kanama BT görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	10
Şekil 2. Meme kanseri metastazı olan hastada frontal kemikteki malign tutulum BT(a) ve MR(b) görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi).....	11
Şekil 3. Meme kanseri kemik metastazı yapmış, kemik destrüksiyonuna neden olan kitlenin BT görüntüsü(a,b)(Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi).....	11
Şekil 4. Meme kanseri metastazı, konvansiyonel MR görüntüsü. T2’de (a) kistik içerikli, hiperintense kitle; T1’de(b) hipointense nodüler komponent mevcut; kontrastlı T1(c) cidarı kısmen kontrast tutan, nodüler komponenti kontrastlanan kitle (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	13
Şekil 5. Meme kanseri metastazı, BT’de kemik destrüksiyonu(a), Kontrastlı kranial MR koronal (b) ve aksiyal(b) kesitleri (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	13
Şekil 6. Akciğer kanseri, multiple beyin metastazı kontrastlı kranial MR görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	14
Şekil 7. Glioblastom kontrastlı kranial MR (a) ve MR spektroskopisi görüntüsü (b) (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	15
Şekil 8. Santralde heterojen diffüzyon kısıtlanması gösteren, boyutuna göre belirgin vazojenik ödem izlenen metastatik lezyon (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)	16
Şekil 9. Glioblastom (A-B-C) ve beyin metastazlarının (D-E-F) radyolojik görüntüleri karşılaştırıldığında her ikisinde de halkasal kontrast tutulumu (A ve D) ve diffüzyon kısıtlanması (B ve E) izlenmekte. DTI MR'a baktığımızda ise glioblastomda, metastazın aksine, kontrastlanma olan bölgede yüksek FA değerleri görülmektedir (C ve F) (S. Wang vd. 2014).....	17
Şekil 10. Çevresinde ödem olan ve halka şeklinde kontrast tutan (a,b,c) DWI/ADC MR’da diffüzyon kısıtlanması gösteren (d,e) intrakranial abse (Nadal Desbarats vd. 2003)	20
Şekil 11. Belirgin kitle etkisi ve ödemi olmayan (A,C), açık halka şeklinde kontrastlanma gösteren(B) ve spektroskopide lezyonun orta kısmında yüksek Cho ve düşük NAA düzeyleri gözükten ve spesifik çift laktat zirvesi(D) gösteren tümeaktif demiyelinizasyon (Weinberg vd. 2021).....	21
Şekil 12: Sankey ve ark. (2019) tarafından önerilen beyin metastazları tedavi algoritması. 30	
Şekil 13. Hastaların patoloji sonuçlarının grafik dağılımı	33
Şekil 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet grafik dağılımı	39
Şekil 15. Beyindeki metastazların yerleşim yerine göre dağılımı.....	39
Şekil 16. Cinsiyet için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri	40
Şekil 17. Karnofsky Skoru için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....	41
Şekil 18. Tedavi şekilleri için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri	42
Şekil 19. Odak sayıları için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....	43
Şekil 20. Hasta yaşı için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri.....	44

KISALTMALAR

ADC: görüntünün difüzyon katsayısı
ALK: Anaplastik lenfoma kinaz)
Anti- VEGF: Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü
ASL: Arteriyal spin etiketleme
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CBF: Serebral kan akışında
CBV: Serebral kan hacmi
CHO: Kolin
Cr: Kreatin
CT: Chemotherapy
DCE: Dinamik kontrastlı görüntüleme
DSC: Dinamik duyarlılık-ağırlıklı kontrastlı görüntüleme
DWI: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FA: Fraksiyonel anizotropi
FDG: 18-florodeoksiglukoz
FLAIR MR: Sıvı baskılı MR
GABA: Gama-aminobütirik asit
GBM: Glioblastoma multiforme
Glx: Glutamat-glutamin
HER: Human epidermal growth factor-2
KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KPS: Karnofsky Performans Skoru
KT: Kemoterapi
Lac: Laktat
Lip: Lipit
MD: Ortalama yayılma
mI: miyoinositol
MR: Manyetik rezonans görüntüleme
NAA: N-asetilaspartat
PET: Pozitron emisyon tomografisi
RCC: Renal hücreli karsinom
RPA: Recursive partitioning analysis
RT: Radyoterapi
SRC: Stereotaktik radyocerrahi
SWI: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme
WBRT: Tüm beyin radyoterapi tedavisi

TEZ METNİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik malignitesi olan hastalarda, beyin metastazı klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Her geçen gün değişip gelişen ilaç, tanı ve tedavi yöntemleri ile kanser hastalarının surveyi uzamaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ile birlikte kanser hastalarındaki santral sinir sistemi metastazları da artmaktadır (Nolan ve Deangelis, 2018). Tüm beyin tümörlerinin yarısından fazlası metastatik beyin tümörleridir ve tüm kanser hastalarının %15-30'unda beyin metastazı gelişmektedir (Cirak, vd 2020; Greenberg Mark S, 2013).

Kanser hastalıklarının tedavisinde büyük yol katedilmesine rağmen beyin metastazları hala büyük bir sorun teşkil etmektedir. Tanı aldıktan sonra cerrahi yapılmayan hastaların sağ kalım süresi yaklaşık 1 aydır. Genel olarak beyin metastazı tanısı alan hastaların beklenen ortalama yaşam süresi 2-12 aydır (Korfalı ve Zileli 2010; Greenberg Mark S 2013; Cagney vd. 2017) .

En sık beyin metastazı yapan primer tümörler akciğer kanseri, meme kanseri ve malign melanomdur. Bu kanserler beyin metastazlarının yaklaşık %67-80'ini oluştururlar (Nayak vd., 2012). Metastatik intrakranial lezyonu olan hastaların yaklaşık %15'inin primer malignitesi tanı anında belli değildir, beyin tümörüne bağlı gelişen nörolojik semptomlar metastatik kanser hastalığının ilk bulgusu olabilir (Bertolini vd., 2015; Cirak vd., 2020).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümünde Ocak 2014-Haziran 2022 tarihleri arasında metastatik beyin tümörü nedeniyle opere edilen 82 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların 57'si (%69,5) erkek, 25'i (%30,5) kadın hastaydı. Yaş ortalaması 58,18±10,78 olarak bulundu. Hastaların 37'sinde (%45,1) akciğer kanseri, 10 hastada (%12,2) meme kanseri, 8 (%9,8) hastada kolon adenokanser ve 5 (%6,1) hastada malign melanom metastazı tespit edildi. Bu hastalar yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, primer tanı ile metastaz arasında geçen süre, diğer organ metastazları, radyoterapi-kemoterapi öyküsü, Karnofsky performans skoru, intrakranial metastatik odak sayısı, survey açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu yazıdaki amacımız literatüre katkı sağlamak ve klinik deneyimimizi paylaşmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Sistemik kanserlerin beyin metastazları klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Beyin metastazları, nörolojik defisitlere sebep olarak morbidite ve sağ kalım süresini kısaltarak mortalite ile sonuçlanır (Korfalı ve Zileli, 2010; Valiente vd., 2018).

Gelişen radyoterapi, kemoterapi yöntemleri, yeni cerrahi teknikler, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve daha ulaşılabilir olması malignitesi olan hastalarda ortalama yaşam süresinin uzamasını sağlamıştır. Bilgisayarlı Tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntemler metastazlarda erken tanı oranını arttırmıştır. Bazı kemoterapötik ajanların kan-beyin bariyerini bozması ya da kan beyin bariyerini geçmemesi durumları söz konusudur. Bu gibi sebepler sonucunda sistemik malignitelerin beyin metastazı oranları artmış ve daha sık tanı konulabilir hale gelmiştir (Brem ve Panatıl 2005; Peereboom 2005; Korfalı ve Zileli 2010; Greenberg Mark S 2013; Marcou vd. 2001; Nolan ve Deangelis 2018).

2.1. İntrakranial Metastazların Epidemiyolojisi

İntrakranial metastazlar beyin parankimi, dura, leptomeninks ve daha nadir olarak hipofiz bezi, epifiz ve koroid plexusta izlenebilir. En sık metastaz görülen bölge beyin parankimidir, tüm beyin metastazlarının yaklaşık %75'i beyin parankiminde görülür (Greenberg Mark S, 2013). Kesin insidansın daha yüksek olduğu düşünülmekle birlikte, çeşitli çalışmalara göre beyin metastazlarında insidans %9-17'dir (Nayak vd, 2012; Valiente vd, 2018). Yapılan otopsi çalışmalarında kanserden ölen kişilerde beyin metastazının yaklaşık %25 olduğu tahmin edilmektedir. Takakura ve arkadaşlarının yaptığı 3359 hastalık otopsi serisinde intrakranial metastaz oranı %26 olarak bulunmuştur (Posner ve Chernik 1978; Takakura 1982; Ostrom vd., 2018).

Bir tümörün beyine metastaz yapması genelde tümörün evresine bağlıdır. Beyin metastazı primer tümör tanı almadan önce, primer tümörle aynı zamanda ya da primer tümör tanı aldıktan sonra ortaya çıkabilir. Klinikte en sık primer tanı sonrası beyin metastazı tanısı görülür (Brem ve Panatıl, 2005; Korfalı ve Zileli, 2010).

Beyin metastazları tek ya da multiple olabilir. Bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri ile yapılan bir çalışmada beyin metastazlarının %47'sinin tek, %53'ünün multiple olduğu izlenmiş; kolon, tiroi, meme, renal hücreli karsinom ve akciğer adenokarsinomu tek odaklı metastaz yaparken küçük hücreli akciğer kanseri

ve melanom daha çok multiple metastaz yapma eğilimindedir. MR görüntülemeleri ile yapılan başka bir çalışmada, multiple metastaz oranları daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tek lezyonlar %25-33, multiple lezyonlar %66-75 oranında bulunmuştur (Delattre vd., 1988; Klos ve O'Neill, 2004) .

Beyin metastazlarının yaklaşık %80'inde primer kanser akciğer kanseri, meme kanseri ve malign melanomdur (Posner ve Chernik, 1978; Stark, Stöhring, Hedderich, Held-Feindt ve Mehdorn, 2011). Cagney ve arkadaşları tarafından yapılan, 2010-2013 yılları arasını kapsayan çalışmada; sistemik kanser tanısı olan hastaların %12,1'inde beyin metastazı görülmüş ve bunların büyük bir kısmının akciğer kanseri, meme kanseri ve malign melanom metastazları olduğu bildirilmiştir (Cagney vd., 2017). Yine Berghoff ve arkadaşları tarafından 1990-2011 yıllarını kapsayan, beyin metastazı olan 2419 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %43,2'sinde akciğer kanseri, %15,7'sinde meme kanseri, %16,4'ünde melanom, %9,1'inde renal hücreli karsinom (RCC), %9,3'ünde kolorektal kanser metastazı olduğu bildirilmiştir (Berghoff vd, 2016).

Beyin metastazlarının insidansı, diğer faktörlerin yanı sıra kanserin primer bölgesi, evresi ve hatta alt tipine göre değişiklik gösterir (Barnholtz-Sloan vd., 2004; Quattrocchi vd., 2012). Tanı sırasında beyinde metastaz görülme olasılığı akciğer kanserinde en yüksektir: küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının %15-26'sında ve metastatik kanserle başvuran küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarının %24'ünde beyin metastazı olduğu görülmüştür. Ayrıca surveyi 2 yıl ve üzeri olan KHAK hastalarının %80'inde beyin metastazı tespit edilmiştir (Nugent vd. 1979; Barnholtz-Sloan vd. 2004; Quattrocchi vd. 2012; Greenberg Mark S 2013; Valiente vd. 2018). Human epidermal growth factor-2 (HER2) pozitifliği olan metastatik meme kanserlerinde beyin metastazı riski en yüksektir (Martin vd., 2017) . Malign melanomda ise metastatik melanomlu hastaların %20-30'unda tanı anında beyin metastazı görülür ve yaklaşık %50'sinde hastalık seyri sırasında beyin metastazı gelişir (Quattrocchi vd. 2012; Cagney vd. 2017; Valiente vd. 2018). Bu nedenle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri, melanom, KHAK veya skuamöz olmayan KHDAK olan hastalar beyin metastazı geliştirme açısından en yüksek riske sahiptir (Valiente vd., 2018).

Sistemik kanser tanısı olan hastaların otopsilerinde dural metastaz oranı %8-9 olarak bulunmuştur. Bu dural metastazlar ya kafatası kemik metastazlarından yayılarak ya da hematogen yayılımla ortaya çıkarlar. Dural metastazlar sıklıkla

asemptomatiktir. Dural metastazın boyutu arttıkça nörolojik defisitlere yol açarlar. Bazen subdural hematoma neden olabilirler. Dural metastazları en sık prostat (%19,5) ve meme kanseri (%16,5) yapar. Akciğer kanserleri %11 oranında dural metastaz yapar, %7,5 oranla da mide karsinomu metastazı görülür (Laigle-Donadey vd., 2005). Leptomeningeal metastazı olan hastaların, beyin parankiminde metastaz olsun ya da olmasın, prognozu kötüdür (Achrol vd., 2019).

Aşağıda beyne metastaz yapan maligniteler görülme sıklığı sırasına göre irdelenmektedir.

2.1.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, maligniteye bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Bu yüksek ölüm oranlarının nedeni, beyin başta olmak üzere, metastazın sık görülmesidir. Beyin metastazlarının yaklaşık %50'sinden akciğer kanserleri sorumludur (Greenberg Mark S, 2013; Martin vd., 2017). Akciğer kanserlerinin beyin metastazları genellikle multiple lezyonlar şeklindedir ve akciğerdeki kitle radyolojik olarak görülemeyecek kadar küçük olabilir (Figlin vd., 1988; Greenberg Mark S, 2013).

Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmasında primer akciğer kanseri teşhisinden sonra 5 yıl içerisinde görülen beyin metastazı insidansının %16,3 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 5 yıl içerisinde, KHAK olan hastalarda beyin metastazı insidansının (%29,7) KHDAK olan hastalardaki beyin metastazı oranına (%12,6) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Schouten vd. 2002; Kawabe vd. 2012).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda beyin metastazı oranı yaklaşık %15-20'dir (Kawabe vd., 2012). Hem KHDAK hem de KHAK hastaları için, mediastinal lenf nodu metastazı olan hastaların %68 kadarında beyin metastazı görülür (Goldberg vd. 2015; Siegel vd. 2015; Ebben ve You 2016).

Akciğer kanseri hastalarının %10'undan fazlasında tanı sırasında beyin metastazı saptandığı bildirilmiştir (Cagney vd., 2018). Akciğer kanseri hastalarında beyin metastaz oranlarının yüksek olması nedeniyle son yıllarda, metastazın erken saptanması için tarama amaçlı MR çekimleri yapılmakta ve KHAK olan hastalarda profilaktik radyoterapi tedavileri uygulanmaktadır (Goldberg vd., 2015).

2.1.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelerden biridir. Meme kanserinde beyin metastazı olması önde gelen ölüm nedenidir. Kan beyin bariyerinin sınırlı geçirgenliği ve buna bağlı etkili medikal tedavilerin olmaması sebebiyle yaşam kalitesinin bozulması ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Meme kanserinin beyne metastazı, belirli meme kanseri alt tiplerine sahip hastalarda daha sıktır. HER2 pozitif veya üçlü negatif meme kanseri olan hastalar, beyin metastazı gelişimi açısından yüksek risk altındadır (Valiente vd. 2018; Hosonagavd., 2020; Wang vd. 2021). Yine 35 yaş altındaki meme kanseri olan hastalar, beyin metastazı açısından daha yüksek riske sahiptir (Achrol vd., 2019).

Rostami ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanan, son 35 yılda literatürde yer alan 106 makaleyi içeren derlemede meme kanserinden beyin metastazı insidansının (%24), hem beyin metastazlarının daha erken saptanmasına yardımcı olan görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler hem de meme kanserinde daha uzun sağ kalım sağlayan yeni tedaviler sonucunda, arttığı bildirilmiştir (Rostami vd., 2016).

2.1.3. Malign Melanom

Melanom, insidansı 3/100.000 olan malign bir deri tümörüdür. Akciğer ve meme kanserlerinden sonra beyin metastazlarının üçüncü en yaygın sebebidir (Posner ve Chernik 1978; Stark vd. 2011; Berghoff vd. 2016; Rishi ve Yu 2020).

Malign melanom hastalarında da beyin metastazı prevalansı klinik serilerde %10-%40 oranında görülmüştür. Otopsi serilerinde ise bu oranın %73'e kadar çıktığı bildirilmiştir (Amer vd. 1979; Lonser vd., 2011; Ostrom vd., 2018). Beyin metastazı gelişen malign melanom hastarında median sağ kalım 3-6 aydır ve prognoz oldukça kötüdür (Sampson vd. 1998; Rishi ve Yu 2020). Genellikle multiple ve hemorajik metastaz yaparlar (Brem ve Panattil, 2005; Korfalı ve Zileli, 2010).

Herhangi bir organda melanom metastazı saptandığında, hasta nörolojik olarak asemptomatik olsa bile, kranial görüntüleme yapılması endikedir (Gavrilovic ve Posner, 2005).

2.1.4. Renal Hücreli Karsinom (RCC)

Renal hücreli karsinomu olan hastaların yaklaşık %2-16'sında beyin metastazı görülür (Ostrom vd., 2018). Santral sinir sistemine metastaz yapmadan önce diğer organlara (akciğer, karaciğer, lenf nodu gibi) metastaz yapar, izole serebral metastaz oldukça nadirdir (Korfalı ve Zileli, 2010).

Tüm beyin metastazlarının yaklaşık %6'sı RCC'dir. Tüm RCC beyin metastazlarının yaklaşık %46'sı hemorajik olarak görülmüştür (Wroński vd. 1996; Nayak vd. 2012).

2.1.5. Gastrointestinal Sistem Kanseri

Gastrointestinal kanserler, kolorektal kanser, özofagus kanseri, hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri, lenfomalar ve stromal tümörleri içerir. Bu tümörler nadiren santral sinir sistemi metastazı yapar. Tüm beyin metastazlarının %4'ünden azını oluştururlar. En sık beyin metastazı yapan gastrointestinal sistem kanseri kolorektal kanserdir (Go vd., 2011; Ostrom vd., 2018). Mide kanserinden kaynaklanan beyin metastazları son derece nadirdir ve mide kanseri hastalarında <%1 oranında bildirilmiştir (York vd. 1999; Kasakura vd. 2000; Go vd. 2011 York vd. 1999).

2.1.6. Genitoüriner Sistem Kanseri

Prostat karsinomu, Amerika'da erkeklerde en sık görülen malignitedir. Prostat kanseri beyin metastazlarının yaklaşık %1,6'sını oluşturur. Ancak dural metastazların %19,2'si prostat kanseri metastazıdır (Tremont-Lukats vd. 2003; Laigle-Donadey vd. 2005; Nunno vd. 2018).

Beyin metastazı olan hastaların %0,84'ü endometrium kanseri, yaklaşık %0,66-2,1'i over kanseri, %0,45 de serviks kanseri olduğu bildirilmiştir (Hwang vd. 2013; Pakneshan vd. 2014; Bhambhani vd. 2021).

2.1.7. Primeri Bilinmeyen Beyin Metastazları

Beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %15'inde primer odak belli değildir. Bu hastaların çoğunda ilerleyen dönemlerde akciğer kanseri (%75) saptanmaktadır (Korfalı ve Zileli 2010; Ostrom vd., 2018; Cirak vd. 2020).

2.2. İntrakranial Metastazların Etiyolojisi

Hematojen yayılım, beyin metastazlarına en sık neden olan mekanizmadır. Özellikle arter sulama alanlarının kesiştiği bölgelerde, parietal, temporal ve oksipital lobların kesişim alanlarında, gri-beyaz cevher bileşkesinde yerleşmeye yatkındırlar. Serebellum metastazları da sık görülür ve tüm beyin metastazlarının yaklaşık %16'sını oluşturur (Delattre vd. 1988; Kindt 1964; Greenberg Mark S 2013).

Primer tümör sahasında çoğalarak çevre dokuya invaze olan malign hücreler, ana dokudan ayrılarak vasküler ya da lenfatik dolaşıma geçer. Mikrovasküler bölgelere geldiklerinde damarı embolize ederek burayı yatak olarak kullanırlar. Bu bölgede çoğalırlar ve metastatik ekstrasvazyon süreci başlamış olur. Beyin metastazları, gri ve beyaz cevher ile damar bölgeleri arasındaki sulama alanları arasındaki kavşakta meydana gelme eğilimindedir; burada dolaşımdaki tümör hücrelerinin kan akışının daha uzun nispi ortalama geçiş süresinde yararlandığı varsayılır, bu da hücrelerin kan-beyin bariyerini aşması ve ekstrasvazyon için daha fazla zaman sağlar. Ekstravaze olan tümör hücreleri bu bölgelere yerleşerek çoğalır ve bu mekanizma ile beyin ve diğer organlarda metastaz oluşumu gerçekleşir (Achrol vd., 2019; Gavrilovic ve Posner, 2005).

Paget tarafından 1989 yılında öne sürülen "Tohum ve Toprak" hipotezinde bazı kanser hücrelerindeki (tohum) genetik değişiklikler sonucu, beynin biyokimyasal ortamının büyümek için özellikle elverişli bir yer olduğunu varsayar (Paget, 1989; Quattrocchi vd., 2012). Beyne, omuriliğe ve leptomeninkslere girmek için santral sinir sisteminin vasküler yapılarını terk eden tümörlerin mutlaka büyümesi beklenmez. Toprak (metastaz yaptığı bölge) elverişli değilse, tümör hücreleri ölebilir veya aylarca hatta yıllarca beklemede kalabilir. Primer odağın cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi yöntemlerle tamamen tedavi edilmiş olmasına rağmen yıllar hatta on yıllar sonra beyinde metastatik odak ortaya çıkması yukarıda bahsedilen durum ile açıklanmaya çalışılmıştır (Paget 1989; Gavrilovic ve Posner 2005; Greenberg Mark S 2013).

Posterior fossa metastazlarınınsa, hematojen yolla, Batson pleksusu (spinal epidural venöz pleksus) ve vertebral venler yoluyla olduğu düşünülmektedir. Özellikle pelvik ve gastrointestinal sistem kanserlerinde, karın içi basıncın geçici olarak arttığı dönemlerde metastatik embolilerin pelvik ve vertebral venler arasında iletişimi sağlayan Batson vertebral pleksusu yoluyla santral sinir sistemine geçişi sağlanır. Bu yolla beyne ulaşan tümör embolileri pulmoner dolaşımı atlamış olur (Mongan vd. 2009; Korfalı ve Zileli 2010; Greenberg Mark S 2013).

2.3. İntrakranial Metastazlarda Semptom ve Bulgular

Beyin metastazlarında klinik semptomlar, primer beyin tümörlerinde olduğu gibi kitle etkisine ve kafa içi basınç artışına bağlıdır. Kafa içi basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, dengesizlik, çift görme gibi semptomlar ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %60-75'i nörolojik semptomlarla başvurur (Cagney vd., 2018; Lamba vd., 2021). Semptomların akut gelişmesi, melanom gibi hemorajik seyredabilen metastatik lezyonları akla getirmelidir (Barnholtz-Sloan vd., 2004).

Baş ağrısı, beyin metastazı olan hastalarda %50-60'lık oranla en sık klinik semptomdur (Korfalı ve Zileli, 2010). Multiple beyin metastazı ve posterior fossa lezyonu olan hastalarda daha sık görülür (Achrol vd., 2019). Tipik olarak sabah erken saatlerde ortaya çıkar, eğilme, ıkınma, öksürme gibi kafa içi basıncını artıran manevralarla kötüleşir ve bulantı kusma eşlik edebilir. Ancak bu "tipik" tablo hastaların sadece %20-25'inde görülür. Vakaların çoğunda baş ağrıları, diğer baş ağrısı çeşitlerine benzer (Forsyth ve Posner 1993; Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand 2014; Butowski 2015). Dura ve büyük damarlardaki gerilmenin, kranial ve servikal sinirlerin tümör tarafından basısının baş ağrısına neden olduğu düşünülmektedir (Goffaux ve Fortin, 2010).

Epileptik nöbet, serebral metastazların en sık görülen semptomlardan biridir. Tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %30'unda nöbetler görülür; bu nedenle hastalar genellikle profilaktik olarak antiepileptik ilaçlarla tedavi edilir (Butowski, 2015). Metastatik beyin tümörü olan hastalarinsa %10-50'sinde nöbet görülür (Glantz vd., 2000; Lynam vd, 2007; Noh ve Walbert, 2018). Multiple metastazı olan hastalarda epileptik nöbetler daha sıktır (Korfalı ve Zileli, 2010). Nöbetler fokal ya da jeneralize olabilir fakat beyin tümörü olan hastalarda daha çok fokal nöbetler görülür (Newton, 1999; Noh ve Walbert, 2018).

Mental durum değişiklikleri, kafa içi basınç artışı, metastazın kitle etkisi ya da hidrosefaliye bağlı sık görülen semptomlardandır (Achrol vd., 2019). Depresyon, letarji, apati, konfüzyon, koma dahil her türlü mental durum değişikliği izlenebilir (Korfalı ve Zileli, 2010).

Fokal belirti ve semptomlar, tümörün beyindeki anatomik konumuna bağlı nörolojik defisitlerden oluşur ve vasküler hadiselerde görülen belirti ve semptomların aksine, genellikle progresif olarak artar. Tümörün bulunduğu bölgeye özgü belirti ve semptomlar şu şekilde özetlenebilir; supratentoryal bölgede bulunan tümörler motor

veya duyu kusurları, görme alanı kusurları, dil kusurları veya bunların kombinasyonlarına neden olabilir, frontal lob tutulumu, gliomatoz veya meningeal tutulumu olan hastalarda bilişsel veya kişilik değişiklikleri görülebilir ve infratentoryal tümörler, kranial sinir defisitlerine ve serebellar disfonksiyona neden olabilirler (Butowski, 2015). Duyusal değişiklikler olsun veya olmasın, bir ekstremitede kas gücü zayıflığı veya hemiparezi, konuşma bozuklukları ve görme alanı defekti gibi fokal nörolojik semptomlar, hastaların yaklaşık %40'ında görülen yaygın belirtilerdir (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand, 2014).

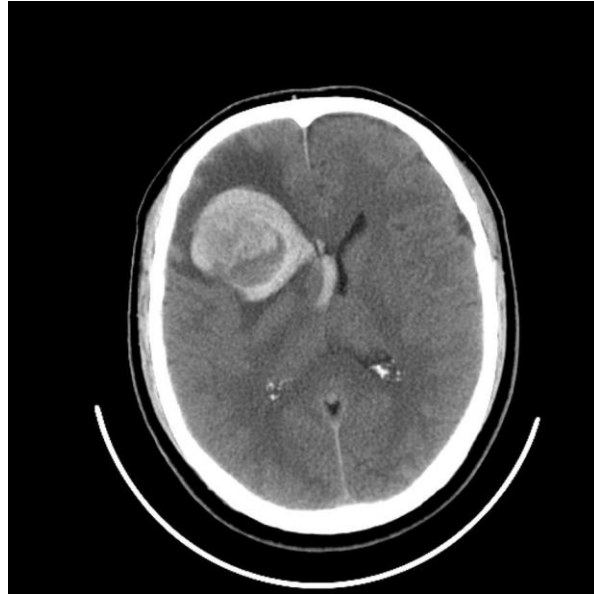
Tüm bu semptomlar birlikte veya tek tek, beyin metastazı olan hastalarda sıklıkla görülür fakat multiple beyin metastazı olmasına rağmen asemptomatik seyreden, rutin radyolojik takipleri sırasında beyin metastazı saptanan hastalar da vardır (Korfalı ve Zileli, 2010).

2.4. İntrakranial Metastazlarda Tanı ve Nöroradyoloji

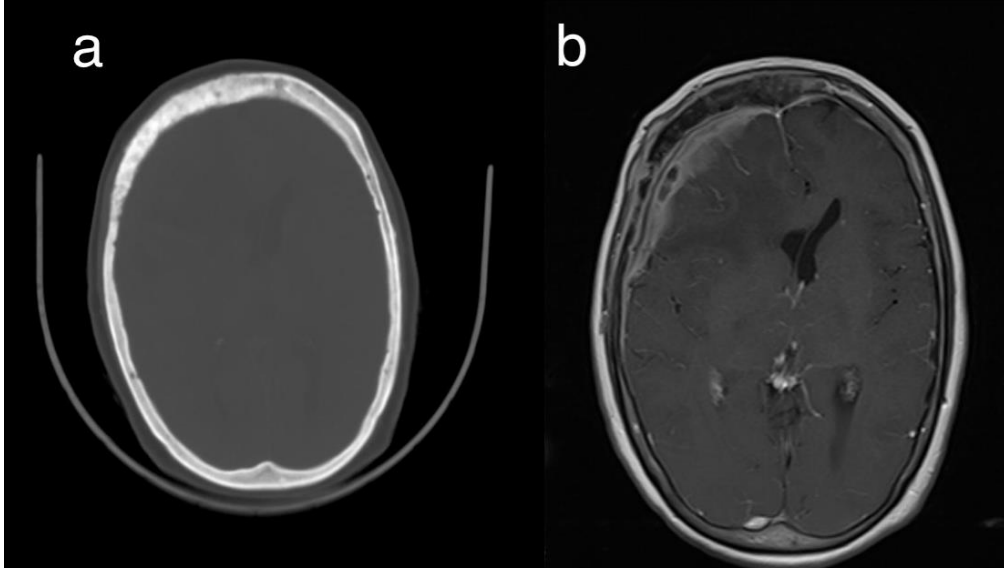
Primer kanser tanısı olan hastalar, nörolojik semptomlarla hastaneye başvurduklarında intrakranial metastaz mutlaka akla getirilmelidir (Achrol vd., 2019). Sistemik muayeneleri dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Gelişmiş nörogörüntüleme teknikleri beyin lezyonlarını tanımlamak için kullanılabilir, ancak kesin tanı için yeterince spesifik değildir, altın standart tanı lezyondan yapılan doku örnekleme sonrası patoloji sonucu ile koyulur (Usinskiene vd. 2016; Achrol vd. 2019).

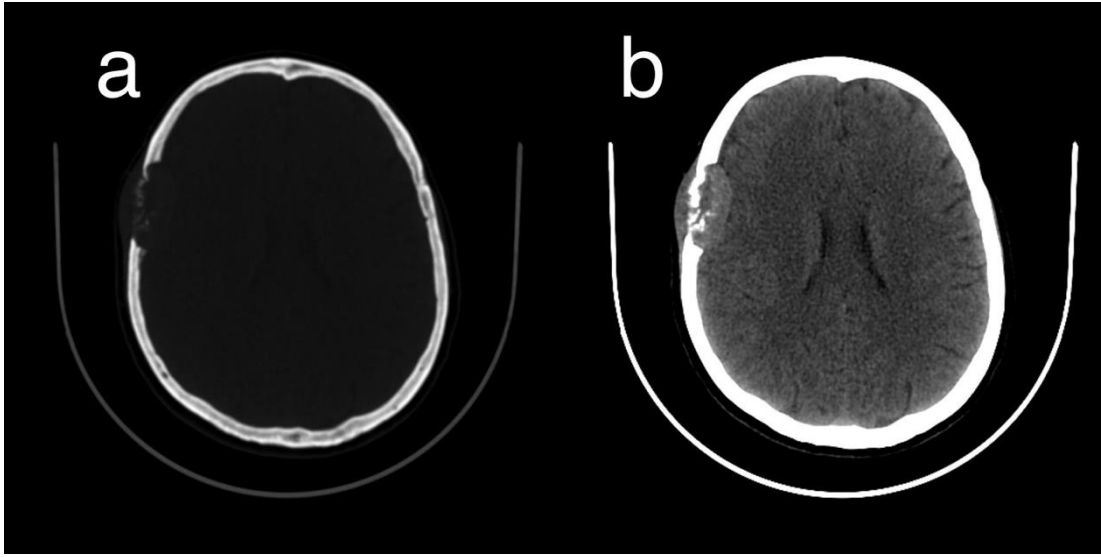
Bilgisayarlı tomografi (BT); kanama, herniasyon ve hidrosefali gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların taranması amacıyla kullanılır. Multiple lezyonların ayırt edilmesinde duyarlılığı manyetik rezonans (MR) görüntülemeye göre daha düşük olmasına rağmen acil ya da ani genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği gelişen hastalarda hızlı çekilebilmesi, çabuk ulaşılabilmesi nedeniyle tercih edilen bir görüntüleme yöntemidir. BT'de bir kitle lezyonunun varlığı, daha önce tanı almamış sistemik bir malignite lehine ilk ipucu olabilir (Barajas ve Cha, 2016; Korfalı ve Zileli, 2010). Ek olarak bazı hastalarda kalp pili veya diğer kontraendikasyonlar nedeniyle MR görüntülemesi yapılamaz. BT, bu hastalarda kullanılacak görüntüleme yöntemidir (Pope, 2018). Beyin metastazları kontrastsız BT’de izodens-hipodens lezyonlar olarak görülür. Malign melanom gibi hemorajik özellik gösteren metastazlarda hiperdens olarak izlenir (**Şekil 1**)(Kırık vd., 2008). Kalvarial metastazdan kaynaklanan kemik destrüksiyonu ya da kemik tutulumu BT ile genellikle daha iyi değerlendirilebilir (**Şekil 2a**), (**Şekil 3**).



Şekil 1. Malign melanom metastazı, kitle içi kanama BT görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)



Şekil 2. Meme kanseri metastazı olan hastada frontal kemikteki malign tutulum BT(a) ve MR(b) görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)

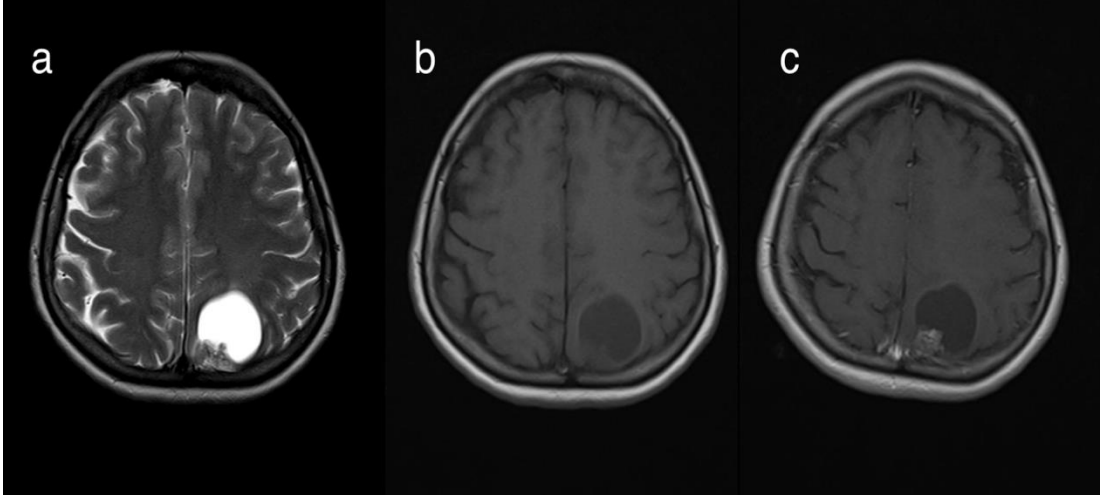


Şekil 3. Meme kanseri kemik metastazı yapmış, kemik destrüksiyonuna neden olan kitlenin BT görüntüsü(a,b)(Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)

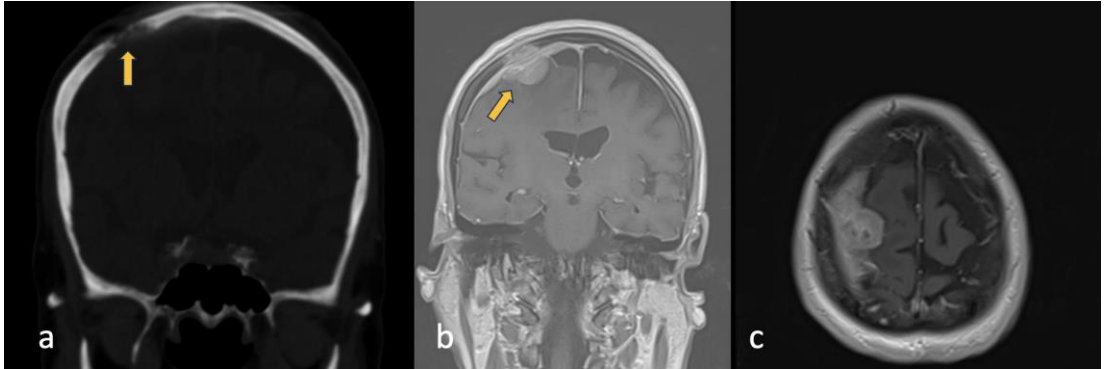
Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrastsız ve intravenöz (iv) gadolinyum ile kontrastlı olarak yapılabilir. MR görüntüleme, tüm beyin metastazlarının değerlendirilmesi için tercih edilen yöntemdir ve özellikle posterior fossada kemik artefaktına bağlı BT’de görünmeyen lezyonlar, multiple noktasal metastazlar ve leptomeningeal tutulum için kontrastlı BT’ye göre daha duyarlıdır (Achrol vd., 2019). Kontrastlı MR görüntüleme santral sinir sistemi

metastazlarının teşhisi, terapötik yanıtın izlenmesi ve kemo-radyoterapiyi takiben hastalık progresyonunun değerlendirilmesi için ideal görüntüleme yöntemidir. Kontrastlı MRG, beyin metastazlarının saptanmasında BT'ye üstündür (Barajas ve Cha, 2016). MRG'de parankimal metastazlar tipik olarak T1-ağırlıklı görüntülerde izointense ya da hipointense olarak görülür ve T2-ağırlıklı görüntülerde yoğunluk değişkendir. Şekil olarak küresel ve yuvarlak olma eğilimindedirler. Metastazlar genellikle vazojenik ödemle çevrilidir ve ödem T2'de hiperintense ve T1-ağırlıklı görüntülerde hipointense izlenir (Pope, 2018). T2 ağırlıklı ve sıvı baskılı MR (FLAIR) sekanslarında vazojenik ödem olan bölgelerde sinyal yoğunluğunda artış izlenir, bu görüntü metastazları tanımlamaya yardımcı olur ancak tüm metastatik lezyonlarda yoğun ödem olmayabilir (Achrol vd., 2019). Ödem metastatik kitlenin boyutuyla orantısız olabilir ve tipik olarak ak madde ile sınırlıdır ve kortekse ulaşmaz. Eğer kortikal ödem söz konusuysa mutlaka primer beyin tümörleri gibi patolojilerin araştırılması gerekir (Pope, 2018). Melanom gibi bazı metastazlar, melaninin paramanyetik etkilerinin bir sonucu olarak T1-ağırlıklı incelemede hiperintense izlenir. Hemorajik metastazlar, kanama yaşına bağlı olarak T1'de hiperintense görülebilir. Kontrastlı MR'da metastatik lezyonlar yoğun bir şekilde kontrast tutarlar. Kontrastlanma halka şeklinde ya da özellikle küçük lezyonlarda homojen olabilir. Lezyon içerisinde kontrastlanma görülmemesi nekrotik ya da kistik lezyonların karakteristik özelliğidir (Chourmouzi vd., 2014). Çalışmalar, tek kontrast dozlu MR'lara kıyasla artan kontrast dozları ile metastaz tespitinde artış olduğunu göstermiştir (Kralik vd., 2015).

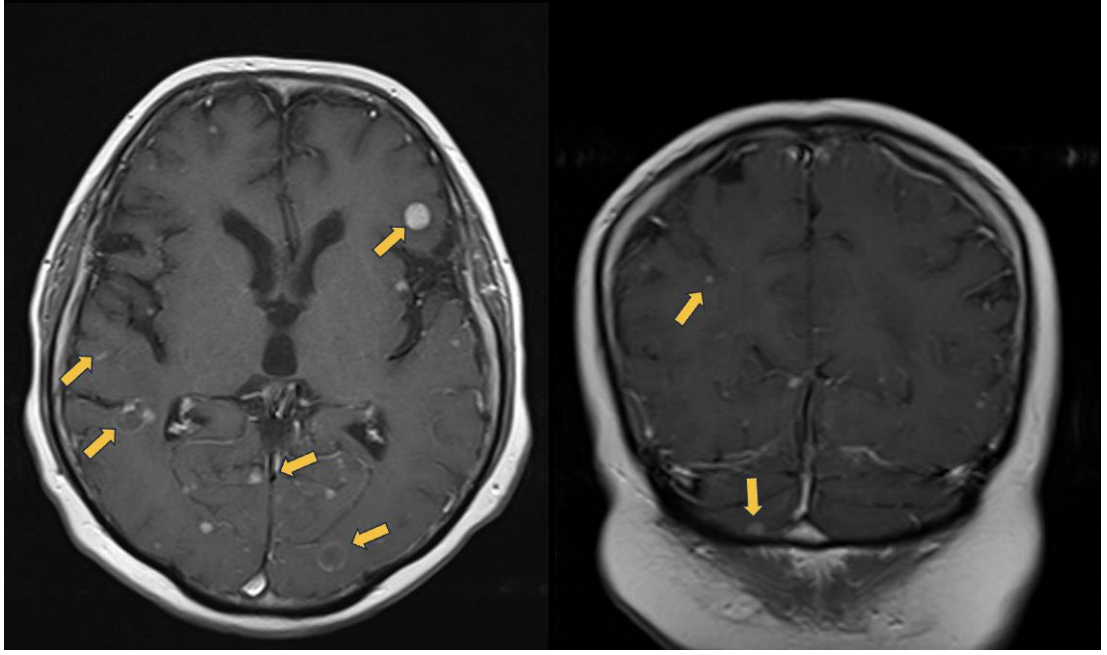
İntraparankimal metastazlar MR'da sıklıkla, solid kontrastlı bir nodül veya merkezi nekroz ya da kistik dejenerasyon gösteren ve periferik olarak kontrastlı bir kitle olarak izlenir (**Şekil 4**) (Delattre vd., 1988; Kralik vd., 2015). Metastatik kitlenin boyutunda artış oldukça mevcut vaskülarizasyon ve kanlanma yetmediği için ortasında nekrotik bir alan oluşur buna bağlı periferik kontrastlanma modelinin görülme ihtimali artar (Smirniotopoulos vd. 2007; Pope 2018). Primer tümörün alt tipi, beyin metastazlarının radyolojik görünümünü etkileyebilir; üçlü negatif meme kanseri metastazları, diğer alt tiplerle kıyaslandığında daha nekrotik ve kistik bir görüntüye sahiptir (Achrol vd, 2019).



Şekil 4. Meme kanseri metastazı, konvansiyonel MR görüntüsü. T2’de (a) kistik içerikli, hiperintense kitle; T1’de(b) hipointense nodüler komponent mevcut; kontrastlı T1(c) cidarı kısmen kontrast tutan, nodüler komponenti kontrastlanan kitle (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)



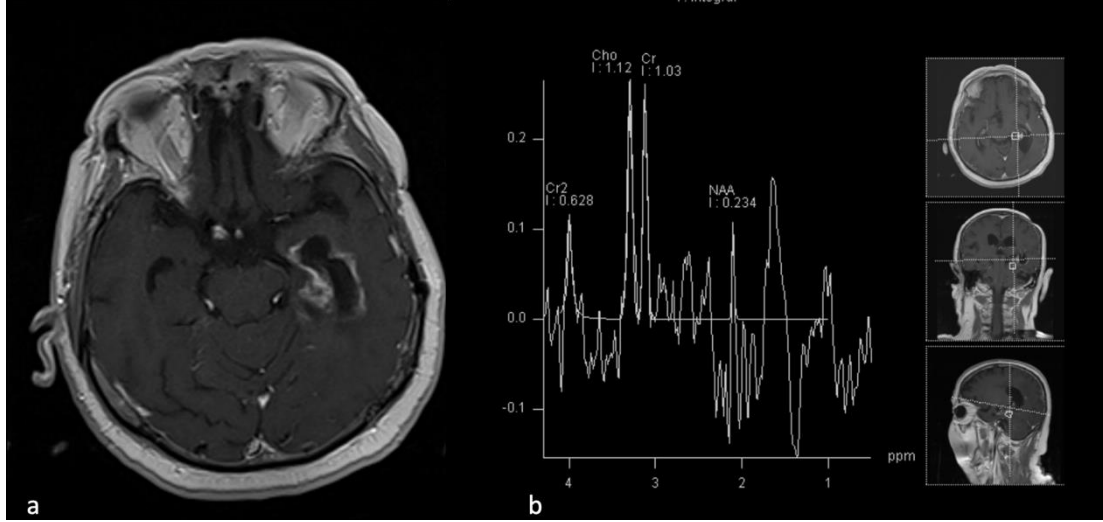
Şekil 5. Meme kanseri metastazı, BT’de kemik destrüksiyonu(a), Kontrastlı kranial MR koronal (b) ve aksiyal(b) kesitleri (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)



Şekil 6. Akciğer kanseri, multiple beyin metastazı kontrastlı kranial MR görüntüsü (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)

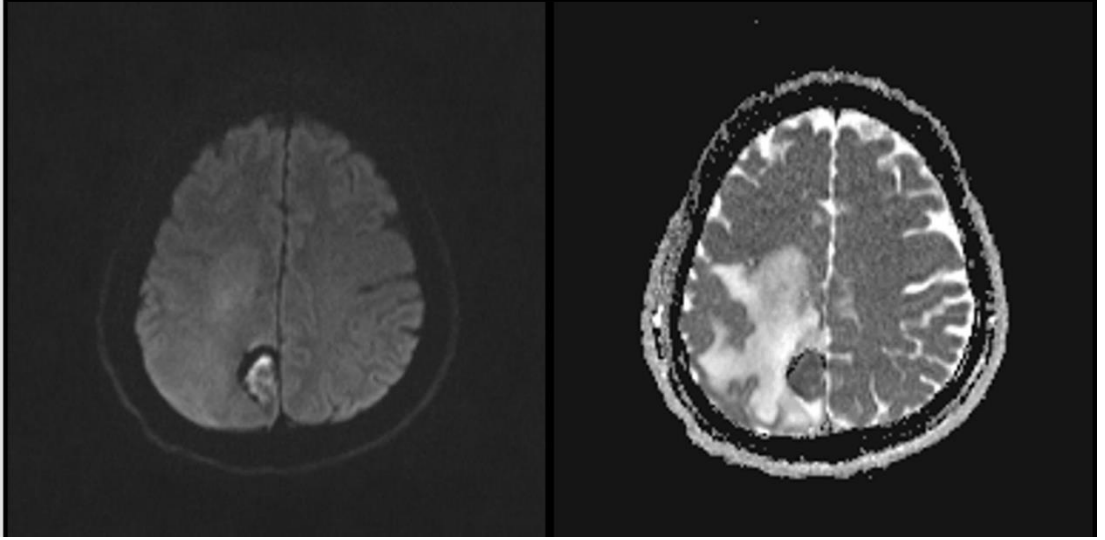
Beyin metastazlarının tespiti, tedavi planlaması ve takibinde ileri MR görüntüleme teknikleri giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanılan gelişmiş MR teknikleri arasında MR proton spektroskopisi, difüzyon ağırlıklı MR, MR perfüzyon ve difüzyon tensör görüntüleme yer alır (Chourmouzi vd., 2014; Kralik vd., 2015).

MR spektroskopisi, dokudaki metabolitlerin konsantrasyonlarını ölçmek için kullanılır. Beyin tümörleri hücre zarı döngüsünün belirteci olan kolin (Cho), nöronal bütünlüğün belirteci olan N-asetilaspartat (NAA), enerji depolarının bir belirteci olan kreatin (Cr), lipitler (Lip), anaerobik glikolizin bir ürünü olan laktat (Lac), nekroza bağlı oluşan yan ürünler; glutamat-glutamin ve gama-aminobütirik asit (Glx ve GABA) ve nörotransmitterler, glial hücre belirteci olan miyoinositol (mI) metabolitlerini içerir. Beyin metastazlarında, normal beyin dokusuna göre artmış Cho/Cr piki, azalmış NAA oranı, yükselmiş Lip ve Lac pikleri görülür (Chourmouzi vd., 2014; Fink vd., 2015; Kralik vd., 2015). MR spektroskopisi tek başına, tümörleri teşhis etmede orta düzeyde bir doğruluğa sahiptir, konvansiyonel MR ile birlikte kullanıldığında tanı için daha yüksek değere sahip olur (Brandão ve Castillo, 2013; Sitter vd., 2019).



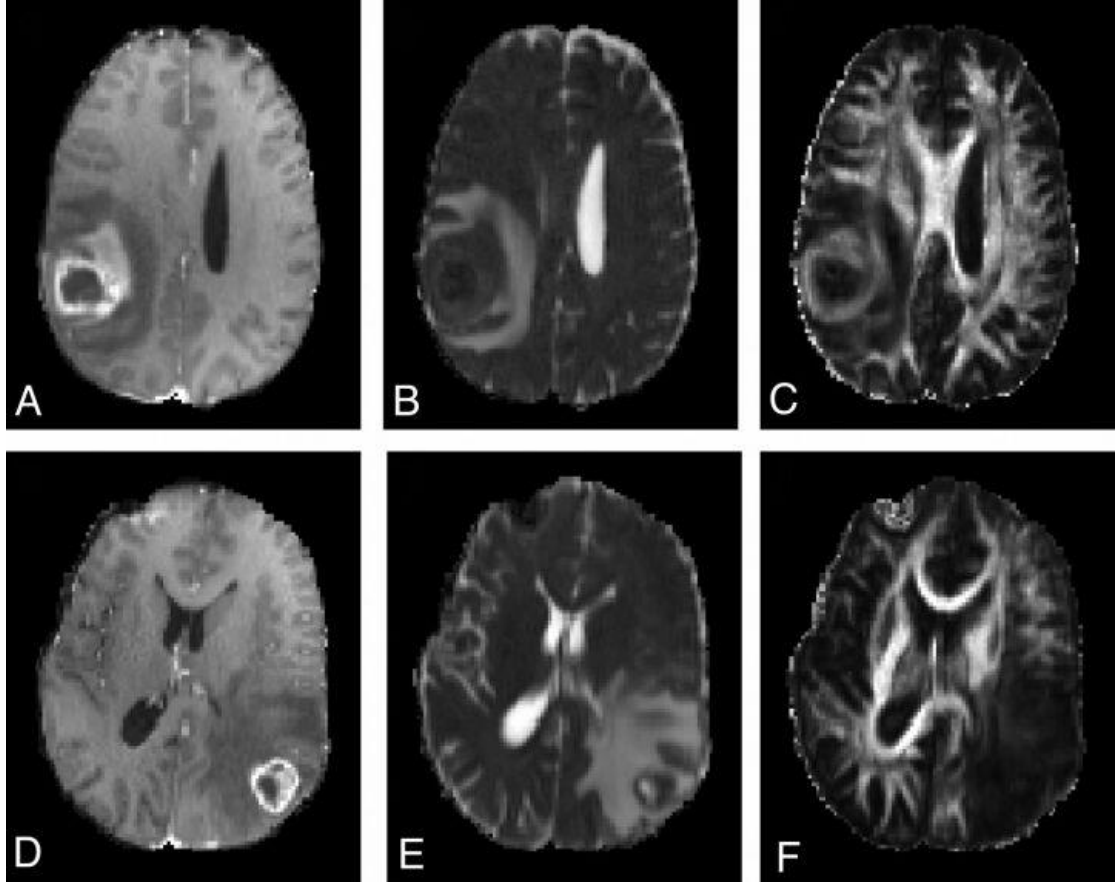
Şekil 7. Glioblastom kontrastlı kranial MR (a) ve MR spektroskopi görüntüsü (b) (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)

Diffüzyon MR, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve bunun türev dizisi, görüntünün difüzyon katsayısı (ADC), akut enfarktlara bağlı oluşan sitotoksik ödem tanısında en sık kullanılan yöntemdir, aynı zamanda tümörün hücre yoğunluğu ve derecesi, kistler ve abselerin radyolojik olarak değerlendirilmesinde yararlıdır (Baehring ve Fulbright, 2012). Birçok tipteki intrakranial tümörlerin hem saptanmasında hem de karakterinin anlaşılmasında yardımcıdır. DWI MR serileri, beyin parankiminin belirli bir bölgesindeki su moleküllerinin ortalama difüzyonunu değerlendirir (Kralik vd., 2015). Doku içindeki su moleküllerinin üç boyutlu hareketine duyarlıdır (Fink vd, 2015; Le Bihan vd., 1986). Tümör hücrelerinin daha düşük intrasellüler-ekstrasellüler sıvı oranı, bu tümörlerin görüntüleme de diffüzyon kısıtlanması göstermesine neden olur ve difüzyon ağırlıklı DWI dizilerinde hiperintense, ADC görüntülerinde hipointense olarak izlenir. Tümör tipine göre difüzyon kısıtlanması farklılıklar gösterir (Kralik vd., 2015). Beyin abselerini nekrotik tümörlerden ayırt etmek için difüzyon MR kullanılır; pürülan abse sıvısındaki yüksek selülarite ve viskozite, difüzyon kısıtlanması gösterir (Ebisu vd. 1996; Chourmouzi vd. 2014). Yapılan bazı çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanserinin beyin metastazlarının, diğer beyin metastazlarına göre daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (Koyama vd. 2014; Liu vd.2018; Kayahan vd. 2021).



Şekil 8. Santralde heterojen diffüzyon kısıtlanması gösteren, boyutuna göre belirgin vazojenik ödem izlenen metastatik lezyon (Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Arşivi)

Diffüzyon tensör MR (DTI) dokudaki su moleküllerinin hareketinin yönünü ve büyüklüğünü temsil eden fraksiyonel anizotropi (FA) ve ortalama yayılma (MD) olmak üzere iki parametre kullanarak su moleküllerinin hareketini değerlendiren bir MR tekniğidir. Beyaz cevher yollarının lokalizasyonuna ek olarak DTI, metastazın yüksek dereceli gliomadan ayrımı için kullanılır (Kralik vd., 2015). Beyin metastazlarında peritümöral ödem alanlarında FA daha düşük (**Şekil 9**) ve ADC değeri daha yüksektir (Price vd. 2003; Byrnes vd. 2011; Lee 2012).



Şekil 9. Glioblastom (A-B-C) ve beyin metastazlarının (D-E-F) radyolojik görüntüleri karşılaştırıldığında her ikisinde de halkasal kontrast tutulumu (A ve D) ve diffüzyon kısıtlaması (B ve E) izlenmekte. DTI MR'a baktığımızda ise glioblastomda, metastazın aksine, kontrastlanma olan bölgede yüksek FA değerleri görülmektedir (C ve F) (S. Wang vd., 2014).

Perfüzyon MR, temel olarak dokunun vaskülarizasyon ve kanlanmasını gösteren bir MR türüdür. Tümör mikrodamar proliferasyonunu ve geçirgenliğini ölçebilme ve böylece tümör malignitesi bağlı neoanjiyogenez ile ilişkili değişiklikleri ölçebilme yeteneği nedeniyle tercih edilen bir teknik haline gelmiştir (Pope, 2018). Perfüzyon MR, dinamik kontrastlı görüntüleme (DCE) dinamik duyarlılık-ağırlıklı kontrastlı görüntüleme (DSC), arteriyel spin etiketleme (ASL) serileri içerir (Fink vd., 2015; Suh vd., 2018). Bir çok beyin tümörü, birim doku başına düşen yüksek vasküler yoğunluk gösterir; MR perfüzyonda bu serebral kan hacmi (CBV) serebral kan akışında (CBF) artış olarak izlenir (Fink vd., 2015). DSC perfüzyon MR, glioblastoma multiforme (GBM) ve solid beyin metastazlarının ayırıcı tanısı için faydalıdır. Perfüzyon MR parametrelerinin çoğu (CBV, CBF, relative Ktrans gibi) GBM için daha yüksek gradyan gösterir. GBM'deki peritümöral ödem daha heterojendir (Aparici-Robles vd, 2022). Benzer şekilde piyojenik abselerde de CBV metastatik

beyin lezyonlarına göre daha fazladır (Toh vd. 2014; Achrol vd. 2019). Yine RCC ve melanom, hipervasküler metastazlar oldukları için diğer metastatik lezyonlarla karşılaştırıldığında daha yüksek CBV değeri gösterirler (Chourmouzi vd., 2014).

Gradient echo ve SWI (duyarlılık ağırlıklı görüntüleme) MR hemosiderin ve diğer kan yıkım ürünlerine bağlı doku değişikliklerini algılamada duyarlıdır. Özellikle küçük hemorajik metastazların tespit edilmesinde uyarlılığı oldukça yüksektir (Pope 2018).

Pozitron emisyon tomografisi (PET), MR veya BT'yi tamamlayan, beyin metastazlarının metabolizması ve diğer anormalliklerle ilgili bilgi veren bir görüntüleme yöntemidir (Pope, 2018). 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanarak çekilen PET BT, primer tümörü evrelemek için kullanılır. Beyin metastazlarının tanısı için MR'a göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Kralik vd., 2015). PET, tümörün malignite derecesinin belirlenmesinde, primer tümörün yerinin saptanmasında, radyoterapi sonrası nekroz-tedavi yanıtı değerlendirilmesinde kullanılabilir (Brem ve Panattil 2005; Korfalı ve Zileli 2010; Greenberg Mark S 2013).

Beyin metastazı olan hastaların yaklaşık %15'inde primer odak belli değildir (Cirak vd, 2020). Hastada nörolojik bir semptom olması sonucu çekilen kranial MR görüntülerinde metastatik bir lezyon izlenirse ve hastanın primer malignite tanısı yoksa, primer odak bulunması açısından hastaya mutlaka kontrastlı toraks ve batin tomografisi ya da PET BT çekilmelidir. Eğer herhangi bir odak bulunamazsa histolojik bir tanı elde etmek için cerrahi işlem düşünülmelidir (Bertolini vd., 2015).

2.5. İntrakranial Metastazlarda Ayırıcı Tanı

Sistemik malignitesi olan hastalarda intrakranial lezyonların hepsi metastaz değildir. Primer beyin tümörleri (benign veya malign), abse, enfarkt, hemoraji, demiyelinizan hastalıklar ve diğer inflamatuvar hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (Klos ve O'Neill 2004; Brem ve Panattil 2005; Korfalı ve Zileli 2010; Achrol vd. 2019). İntrakranial lezyonun, gri-beyaz cevher bileşkesinde bulunması, multiple olması, tümör nidusunun küçük olması ve etrafında yoğun vazojenik ödem görülmesi metastaz lehine bulgulardır (Gould vd., 2001).

Primer beyin tümörleri; radyolojik görüntülemelerde gelişen teknoloji ve ilerlemelere rağmen metastatik lezyonları ile atipik prezentasyon gösteren beyin gliomları ve primer santral sinir sistemi lenfomalarını ayırt etmek radyolojik olarak

güç olabilir. Kesin ayırıcı tanı için biyopsi incelemesi gerekir (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand, 2014). Metastatik beyin lezyonları özellikle soliter olduklarında, MR'da primer beyin tümörleri ile radyolojik görüntü olarak benzer özellikler gösterir. Her iki tümör tipinde de T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintense ödem ile birlikte büyüme gösteren kitle görüntüsü vardır. Barış ve ark. 2016 yılında yaptığı bir çalışmada primer ve metastatik beyin tümörü olan 80 hasta retrospektif olarak incelenmiş, orta hattaki şifrin primer beyin tümörü olan hastalarda daha fazla olduğunu, kitle-ödem indeksinin ise metastatik lezyonlarda daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Baris vd., 2016; Kayahan vd., 2021). Metastatik lezyonlarda da gliomlarda da MR spektroskopide Cho pikleri ve NAA düzeylerinde azalma görülür. Bununla birlikte Lip ve makromoleküller, metastazlarda pik yapar (Pope, 2018; Weinberg vd., 2021). Ayrıca diffüzyon tensör MR, metastatik lezyonların yüksek dereceli primer beyin gliomlarından ayrımı için kullanılabilir. Primer lezyonlarla kıyaslandığında, metastazların peritümöral ödem alanlarında FA daha düşük ve ADC değeri daha yüksektir (Price vd. 2003; Byrnes vd. 2011; Lee 2012; Kralik vd. 2015). Perfüzyon MR ayırıcı tanıda kullanılabilir, çoğu parametre (CBV, CBF, relative Ktrans gibi) GBM için daha yüksek gradyan gösterir. GBM'deki peritümöral ödem metastatik lezyonlara göre daha heterojendir (Aparici-Robles vd., 2022). Beyin metastazı ve primer tümör bir arada bulunabilir. Menenjiomlar da artmış kanlanma nedeniyle metastazlara zemin hazırlayabilir, özellikle meme kanseri metastazları ile beraberlik gösterebilir (Korfalı ve Zileli, 2010).

İntrakranial abseler; 1/100000 oranla oldukça nadir görülürler. Kranial cerrahi prosedürler sonrası ve immunsupresif hastalarda görülme sıklığı artar. Vakaların %15 kadarında inflamatuvar laboratuvar değişiklikler hafiftir ya da yoktur, bu durum tanıyı oldukça zorlaştırır. Diffüzyon ağırlıklı MR, abse ve beyin tümörlerinin ayırımında oldukça fayda sağlar (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand, 2014). Klasik yuvarlak şekilde olmayan, duvar kalınlığı değişkenlik gösteren abseler, kistik yada ortası nekrotik olan malign tümörlerle radyolojik olarak karışabilir (Sartor, 1999). Abse için kontrastlı görüntüleme halka benzeri çevresel kontrastlanma tipiktir ama spesifik değildir. DWI, SWI (duyarlılık ağırlıklı görüntüleme) MR ve MR spektroskopisi nekrotizan beyin tümörleri ile beyin abselerinin ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır. Beyin abseleri DWI/ADC MR'da belirgin diffüzyon kısıtlaması gösterirken nekrotizan tümörler zayıf difüzyon kısıtlaması gösterirler (***Şekil 10***). SWI MR'daki çift halka görüntüsü beyin abseleri için spesifik bir görüntüdür (Umedavd vd., 2021).

Perfüzyon MR görüntülerinde piyojenik abselerde CBV değeri metastatik beyin lezyonlarına göre daha yüksektir (Toh vd. 2014; Achrol vd. 2019).

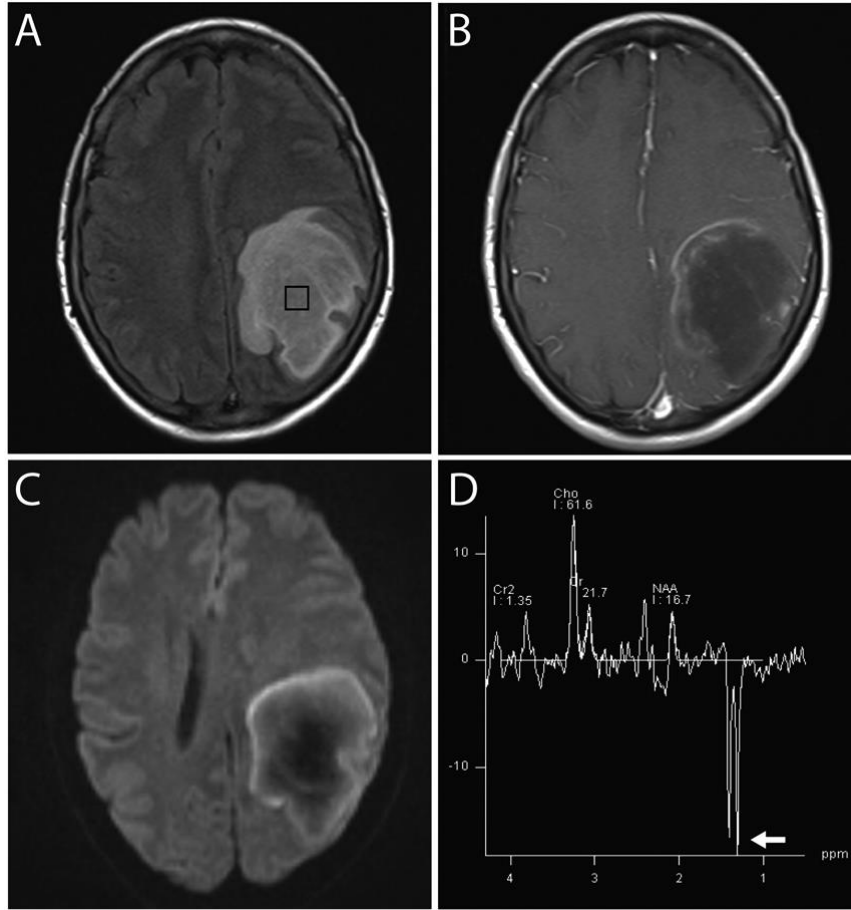


Şekil 10. Çevresinde ödem olan ve halka şeklinde kontrast tutan (a,b,c) DWI/ADC MR'da diffüzyon kısıtlaması gösteren (d,e) intrakranial abse (Nadal Desbarats vd., 2003)

Hematom, daha önce tanımlanmamış bir metastaza bağlı ortaya çıkabilir ve primer beyin kanamalarını taklit edebilir (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand, 2014). Beyin tümörleri sekonder intrakranial kanamaların en sık nedenidir. Kanser hastalarında, intrakranial kanamalar genelde metastatik lezyonların kanamasına bağlıdır (Fujioka vd., 2019). Özellikle dural metastazlar subdural hematomu taklit edebilir, subdural hematomu taklit eden patolojilerin %21'i metastatik lezyonlardır (Catana vd., 2016).

Enfarkt, DWI serilerinde diffüzyon kısıtlaması gösterir. DWI MR akut iskemik inmeyi saptamanın iyi bir yoludur. Beyin metastazları bazal ganglionlarda, talamusta, centrum semiovalede bulunduğu enfarktlarla karışabilir. Bu bölgeler küçük damar enfarktları için tipik bölgelerdir (Bahn vd. 1996; Geijer ve Holtås, 2002). Akut başlayan semptomlar daha çok inme lehine değerlendirilir (Huisman, 2009).

Demyelinizan hastalıklar, klinik ve radyolojik olarak beyin neoplazmlarıyla karışabilir. Özellikle multifokal beyin lezyonları olan hastalarda ayırıcı tanı oldukça zordur (Abbasov vd, 2020). Multiple skleroz hastalığının varyantlarından biri olan tümefaktif multiple skleroz veya tümefaktif demiyelinizan lezyon bunun örneklerinden biridir. Solid bir lezyonun varlığı ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir (Algahtani vd., 2017). MR'da göreceli olarak kitle etkisinin ve vazojenik ödemin olmaması demiyelinizan bir lezyonu destekler (**Şekil 11**). Büyük demiyelinizan lezyonlarda "açık halka işareti" olarak bilinen kontrastlanma şekli görülür, bu görüntü neoplazmlardan ve enfeksiyonlardan çok demiyelinizan bir lezyonu işaret eder (Cunliffe vd., 2009; Pope, 2018).



Şekil 11. Belirgin kitle etkisi ve ödemi olmayan (A,C), açık halka şeklinde kontrastlanma gösteren(B) ve spektroskopide lezyonun orta kısmında yüksek Cho ve düşük NAA düzeyleri gözükken ve spesifik çift laktat zirvesi(D) gösteren tümeaktif demiyelinizasyon (Weinberg vd., 2021)

2.6. İntrakranial Metastazlarda Tedavi Yöntemleri

Beyin metastazı, kanser hastalarının surveyini kısaltan bir durumdur. Bu hastalarda tedavinin amacı, hastanın sağ kalım süresini uzatmaktır (Korfalı ve Zileli, 2010). Primer kanserin radyoterapi (RT)/kemoterapi (KT) duyarlılığı, beklenen survey süresi, hastanın genel durumu, metastatik lezyon sayısı gibi kriterlere göre her hasta için bireysel tedavi yöntemi belirlenmelidir (Bertolini vd. , 2015).

Beyin metastazlarında tedavi semptomatik tedavi ve kesin tedaviden oluşur. Semptomatik tedavi verilmesi hastaların yaşam kalitesinde önemli artış sağlayabilir (Biswas vd., 2006). Semptomatik tedavinin en önemli parçalarından biri kortikosteroidlerdir. Birkaç saat içerisinde kafa içi basıncını düşürerek semptomların gerilemesini sağlar. Bununla birlikte, steroidlerin faydaları kalıcı değildir. Bir süre sonra hastada kilo alımı, duygudurum değişiklikleri, yara iyileşmesinde gecikme ve hiperglisemi gibi ilaca bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir. Hastaların semptomlarında

düzelme sağlandıktan sonra steroid dozu mutlaka düşürülmelidir. Diğer steroid tedavilerinde de olduğu gibi, hızlı doz azaltımından kaçınılmalıdır. 4 günde bir, steroid dozu yarıya indirilerek azaltılmalıdır. Deksametazon, mineralokortikoid etkisinin düşük olması nedeniyle en sık tercih edilen steroiddir. 16 mg yükleme dozu ile başlanır, daha sonra günde dört doz 4 mg şeklinde idame tedavisi verilir. Bu doz en yüksek dozdur. Steroid tedavisi boyunca gastrointestinal sistem yan etkilerini engellemek için mutlaka proton pompa inhibitörleri ya da H2 reseptör blokörleri kullanılmalıdır (Alberti vd. 1978; Drappatz vd. 2012; Koehler 1995; Korfalı ve Zileli 2010; Ryken vd. 2010; Matzenauer vd. 2016; Achrol vd. 2019).

Metastatik beyin tümörü olan hastaların %10-50 sinde epileptik nöbetler görülür. Bu oran multiple metastazı olan hastalarda daha yüksektir (Glantz vd. 2000; Sirven vd. 2004; Lynam vd. 2007; Korfalı ve Zileli 2010; Noh ve Walbert 2018). Tümörün yerleştiği bölge nöbet geçirme ihtimalini etkileyen bir başka faktördür. Kortikal tümörlerde nöbet riski daha yüksektir. Oksipital lobdaki tümörlerde nöbet riski diğer supratentorial bölge tümörlerinden daha düşüktür. İnfratentorial tümörlerde ise nöbet görülmez (Sirven vd. 2004; Monsour vd. 2020). Epileptik nöbetler, beyin tümörü olan hastalarda uzun süreli morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle postoperatif dönemdeki nöbetler, daha uzun süre hastane yatışı ve tekrarlayan hastane başvurularına neden olur. Nöbete bağlı morbiditeler klinisyenleri agresif anti-epileptik tedaviye yönlendirir (Glantz vd., 2000; Maschio vd., 2014; Monsour vd., 2020). Genel olarak yapılan çalışmalarda proflaktik anti-epileptik kullanımı, ilaç yan etkileri sebebiyle, önerilmemektedir. Hasta nöbet geçirirse, nöbet sonrası anti-epileptik tedavi önerilir. Yine yapılan bir çok çalışmada proflaktik anti-epileptik kullanımının etkili olmadığı bildirilmiştir. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2000 ve 2019 yıllarında yayınladığı anti-epileptik ilaç kullanım klavuzlarında, beyin tümörü olan hastalarda rutin anti-epileptik kullanımı önerilmemiştir ve hastalar hiç nöbet geçirmediyse ameliyattan sonraki ilk hafta anti-epileptik ilaçların kesilmesi önerilmektedir (Glantz vd. 2000; Wen ve Marks 2002; Sirven vd. 2004; Maschio vd. 2014). Nöbet öyküsü olan beyin tümürlü hastalarda, nöbetin tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli anti-epileptik ilaç tedavisi endikedir. Tam nöbet kontrolü sağlanmasa bile nöbet sıklığı ve nöbetlerin şiddeti azaltılabilir. Hastalar, nöbeti en düşük dozda kontrol eden tek bir ajanla tedavi edilmelidir. Gerekirse kombine anti-epileptik tedaviler verilebilir. Beyin metastazlarının anti-epileptik tedavisinde bir ajanın diğer ajana üstünlüğünü gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle ilaç seçiminde karaciğer

enzimlerini indükleyip indüklemediği, yan etki-toksisite oranı ve diğer ilaçlarla, özellikle antineoplastik ilaçlarla, olan etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. Bu bilgilere dayanarak levetirasetam başta olmak üzere lakosamit ve lamotrijin gibi yeni antiepileptik ilaçlar eski ilaçlara tercih edilmektedir. Özellikle levetirasetam üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Güvenli olduğu ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand 2014; Noh ve Walbert 2018; Monsour vd., 2020).

Beyin metastazlarında tedavinin amacı, hayat kalitesini ve sağ kalım süresini uzatmaktır. Hastanın genel durumu, sistemik kanserin kontrol altında olup olmadığı, hastanın beklenen sağ kalım süresi, lezyon sayısı ve yeri tedavi algoritmasını etkileyen faktörlerdir.

2.6.1. Cerrahi Tedavi

Beyin tümörlerinde cerrahi tedavinin amacı, beyindeki baskıyı ortadan kaldırarak semptomlarda hızlı bir düzelme sağlamak, metastazın lokal olarak kontrolünü sağlamak ve histopatolojik tanıyı koymaktır (Biswas vd., 2006). Gelişen teknoloji ve cerrahi teknikler sayesinde intrakranial metastazların cerrahisindeki başarı oranları artmıştır. Fonksiyonel MR görüntülemeleri ve beyin haritalandırma yöntemleri ile korteksteki motor, duyu ve konuşma bölgeleri tespit edilerek anatomi daha iyi anlaşılabilen ve nöronavigasyon sistemleri ile tümörün lokalizasyonu daha kolay tespit edilebilmektedir (Schipmann-Miletić ve Stummer, 2020).

Surveyin en önemli belirteçlerinden biri metastatik lezyonların sayısıdır. Tek bir metastazı olan hastalarda; lezyonun ulaşılabilir olması, sistemik kanser hastalığının kontrol altında olması, hastanın genel durumunun cerrahiye uygun olması, beklenen survey süresinin 3-6 aydan uzun olması halinde metastazın rezeksiyonu standart bir seçenektir (Mut, 2012; Sankey vd., 2019). Özellikle >3cm, semptomatik tek bir lezyona sahip olan hastalarda cerrahi tedavi kritik bir öneme sahiptir. Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal ve bölgesel nüksü önlemek amacıyla, hastalara tüm beyin radyoterapi tedavisi (WBRT) ve/veya stereotaktik radyocerrahi (SRC) önerilmektedir (Barker, 2005; Ferguson vd., 2017; Kotecha vd.2018).

Beyin metastazlarında cerrahi tedavinin en önemli faydalarından biri, kesin patolojik tanıdır. Özellikle bilinen bir sistemik kanser hastalığı olmayan hastalarda MR görüntülemelerinde tespit edilen tek bir beyin lezyonunda ayırıcı tanıyla ilgili belirsizlikler ortaya çıkabilir. Bu hastalarda cerrahi tedavi endikedir fakat cerrahi

rezeksiyon yapılmasına engel durumlar söz konusu olduğunda kesin bir tanı koymak için stereotaktik iğne biyopsisi yapılabilir. Bu cerrahi prosedürde, anestezi süresi kısadır, morbidite ve mortalite düşüktür, daha kısa hastanede yatış gerektirir. Primer odak taramalarının sonucu negatif olduğu durumlarda bu yöntemle primer tümörün kaynağı/yeri tespit edilebilir (Barker 2005). Tümör histopatolojisinin bilinmesi daha sonra yapılacak olan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) yöntemlerinin belirlenmesinde önemlidir (Kırık vd., 2008).

Multiple ve nüks metastatik lezyonları olan hastalarda cerrahi tedavinin rolü hala tartışmalıdır. Soliter (tek) metastatik beyin lezyonlarında olduğu gibi multiple metastatik lezyonlarda da cerrahi yapılıp yapılmayacağını belirleyen en önemli kriterler hastalığın prognozu ve beklenen sağ kalım süresidir (Sankey vd., 2019). Hastalarda cerrahi tedavi açısından KPS (Karnofsky Performans Skoru)(**Tablo 1**) ve Radiation Therapy Oncology Group tarafından oluşturulan “recursive partitioning analysis”(RPA) skorlamasına (**Tablo 2**) göre karar verilmesi önerilmektedir. KPS>70 olan ve RPA sınıf 1 olan hastalar, cerrahi tedaviden en çok fayda görececek olan hastalar olarak kabul edilir (Korfalı ve Zileli, 2010).

Paek ve ark. (Paek vd., 2005) yaptığı 208 hastalık retrospektif bir çalışmada, 191 hastaya beyin metastazlarına yönelik cerrahi rezeksiyon yapılmış, bu hastaların 76’sında multiple metastatik lezyonlar olduğu bildirilmiş. Çalışmanın sonucuna göre bir veya multiple metastazı olan hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyon nörolojik semptomlarda gerileme sağlamıştır. RPA-1 olan hastalarda belirgin risk artışı olmadan sağ kalım üzerine olumlu etkisi olmuştur.

Multiple beyin metastazı olan hastalar cerrahi rezeksiyon açısından dikkatle seçilmelidir. 2-4 adet lezyonu olan hastalarda; dominant lezyon, >3cm ve/veya semptomatik olan lezyonlara cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. 4’ten fazla lezyonu olan hastalar genelde cerrahi olarak tedavi edilmez. Beklenen survey süresi 3 aydan uzun olan hastalar için WBRT standart tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir (Mut, 2012).

Bindal ve ark. (1993) yaptığı çalışmada, multiple beyin metastazı olan ve tüm lezyonları çıkarılmış hastalarda surveyin tek bir metastaz nedeniyle opere edilen hastalarla benzer olarak daha uzun olduğunu göstermiştir. Ayrıca tek bir operasyon dahilinde, birden fazla kraniotomi ile metastaz rezeksiyonu yapılmasının tek kraniotomi ile kıyaslandığında belirgin bir risk ve komplikasyon ile ilişkili olmadığını belirtmiştir

(Bindal vd., 1993). Sonuç olarak sistemik hastalığı kontrol altında olan, tüm lezyonları erişilebilir olan hastalarda birden fazla kraniotomi gerekli olsa bile tüm lezyonların cerrahi olarak çıkarılması gerektiğini savunmuştur.

Tablo 1. Karnofsky Performans Skalası (KPS)

KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI	
100	Normal; hastalık bulgusu yok
90	Bazı belirsiz semptomlar dışında normal aktivitelerini yapabilir
80	Bazı semptomlar vardır, eforla normal aktivitelerini yapabilir
70	Kendi ihtiyaçlarını giderebilir fakat normal aktivitelerini yapamaz
60	Yardım ihtiyacı vardır, kendi ihtiyaçlarını kısmen karşılar
50	Ciddi yardıma ve sık tıbbi desteğe ihtiyaç duyar
40	Aktivitelerini yapamaz, profesyonel bakıma ihtiyaç duyar
30	Ciddi bakım ve hastane yatışı gerekir
20	Çok hasta, aktif destek tedavisine ihtiyaç duyar
10	Terminal dönem, fatal seyir

Tablo 2. RPA Sınıflaması

RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) SINIFLAMASI	
RPA-1	<65 yaş, KPS>70 Ekstrakranial metastazı yok Sistemik hastalığı kontrol altında
RPA-2	>65 yaş, KPS>70 Sistemik metastazı var Kontrolsüz sistemik hastalık
RPA-3	KPS<70

Rutin MR görüntülemeleri ile yakın takip yapılması, multidisipliner tedavi yöntemlerinin kullanılması ve tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle kanser hastalarında rekürren beyin metastazı oranları artmaktadır (Heßler vd., 2022). Beyin metastazı olan hastalar, tedavi alıyorsa ve klinik olarak endikasyonu varsa ilk yıl boyunca 3 ayda bir rutin olarak MR görüntüleme ile takip edilmelidir. Rekürren hastalığın tedavisi, hastanın önceki tedavileri, sistemik hastalığın kontrol altında olup olmaması, kanserin histolojik tipi ve KPS ile ilişkilidir. Lokal rekürrensi olan hastalarda, tekrar operasyon yapılabilir, radyoterapi ya da sistemik kemoterapi tercih edilebilir (Bertolini vd., 2015). Rekürrensi olan hastalarda esas problem, bu hastaların zaten kapsamlı bir tedavi almış olması ek tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu

nedenle bu hasta grubu için ideal bir tedavi yöntemi belirlenememiştir(Ferguson vd., 2017). Sonuç olarak; sistemik hastalığı kontrol altında olan, genel performans durumu iyi ve RPA sınıf 1 hastalarda nüks beyin tümörlerinde cerrahi tedavi önerilmektedir (Ryken vd., 2010).

Lazer ile indüklenmiş termal terapi (LITT), yeni bir tedavi yöntemidir. Henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Standart tedavilerden fayda görmeyen, cerrahi olarak erişilemeyen yerlerdeki metastazlar için ve açık kraniotomi ve genel anesteziyi tolere edemeyecek olan hastalarda kullanılabilir (Ferguson vd., 2017). MR görüntüleme eşliğinde, stereotaktik cerrahilerde olduğu gibi bir çerçeve (frame) yardımıyla bilgisayar üzerinden modelleme yapılarak uygulanır. Lokal anestezi altında bir burrhole açılarak uygun kordinatlara bir lazer kablosu yerleştirilir. Isı ile tümör hücrelerinin ölümü sağlanır (Sarıca vd., 2018).

2.6.2. Radyoterapi ve Stereotaktik Radyocerrahi

Yıllardır süre gelen WBRT tedavisi, beyin metastazlarının temel tedavilerinden biridir. WBRT hem mikrometastazların hem de görünür lezyonların tedavisini sağlamak için kullanılır (Lu-Emerson ve Eichler, 2012). Multiple metastazların tedavisinde WBRT hala önemli bir yere sahip olsa da son zamanlarda özellikle sınırlı sayıda lezyonu olan hastalarda “odaklanmış radyoterapi yöntemleri” (SRC) daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Bunun sebebi WBRT’nin kognitif fonksiyon bozukluğuna ve nörotoksisiteye neden olmasıdır (Berghoff ve Preusser 2018; Achrol vd. 2019).

Cerrahi operasyon ile tümör rezeksiyonu yapılan, en fazla 3 lezyonu olan hastalarda, WBRT ve stereotaktik radyocerrahi tedavi seçenekleri arasında yer alır (Lamba vd., 2017).

WBRT; kötü prognoz göstermesi beklenen, ileri yaşta, KPS<70 olan, sistemik hastalığı kontrol altında olmayan ve multiple beyin metastazları olan hastalarda (RPA-3), cerrahi operasyon sonrası, nüks beyin metastazlarında ve bazı kanserlerde profilaktik olarak uygulanabilir (Gállego Pérez-Larraya ve Hildebrand, 2014).

Stereotaktik radyocerrahi yöntemlerinde, tek seansta yüksek doz radyasyon belirlenen küçük hedefe iletilir. Beyin tümörü çevresindeki normal beyin dokusuna minimum düzeyde etki eder. Bu yöntemle nörotoksisite önlenir. Aynı seansta birden fazla lezyonun tedavisi için kullanılabilir. İki tür SRC cihazı vardır; Gamma Knife ve

LINIAC. Her ikisinin farklı teknikleri ve klinik uygulama alanları vardır (Serizawa, 2009).

2014 yılında Yamamoto ve ark (Yamamoto vd., 2014) tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada SRC'nin WBRT'ye göre daha az kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğu, 10 adet metastaza kadar SRC'nin WBRT'ye tercih edilebileceği bildirilmiştir.

Akciğer kanseri tanısı alan hastalarda 5 yıl içerisinde beyin metastazı oranı %16,3'tür ve tüm beyin metastazlarının yaklaşık %50'sini oluşturur. KHAK'nin beyin metastazı oranları KHDAK'ne göre daha yüksektir (Schouten vd. 2002;Kawabe vd. 2012; Greenberg Mark S 2013; Martin vd. 2017). KHDAK olan hastalarda WBRT yaygın olarak tedavide kullanılır. Özellikle multiple metastazı olan hastalarda faydalıdır. Semptomlarda hızlı düzelme sağlar ve sağ kalım süresini artırır. Cerrahi operasyon sonrası ya da SRC sonrasında adjuvan terapi olarak WBRT uygulanabilir (Kawabe vd., 2012). Cerrahi sonrası WBRT, KHDAK tek metastazı olan hastalarda temel tedavi yöntemidir (Klos ve O'Neill, 2004). KHAK olan hastalarda ise tanı anında beyin metastazı olmasa bile proflaktik olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Proflaktik radyoterapi uygulanan hastalarda beyin metastazı oranının %50 azaldığı bildirilmiştir (Gregor, 1998; Klos ve O'Neill, 2004). Küçük hücreli akciğer karsinomlarının diğer akciğer kanserlerine göre beyin metastazı yapma oranının fazla olması ve radyolojik olarak herhangi bir lezyon görülme bile tümör hücrelerinin mikrometastaz ihtimali nedeniyle proflaktik olarak tüm beyin radyoterapi verilerek beyin metastazlarının insidansını başarılı bir şekilde azaltıldığına dair veriler vardır (Paget 1989; Gavrilovic ve Posner 2005; Greenberg Mark S 2013).

Meme kanseri beyin metastazlarında, diğer metastazlarda da olduğu gibi genel durumu iyi, <3 lezyon olan hastalarda cerrahi ile lezyonun rezeksiyonu sonrasında radyoterapi önerilmektedir (Bailleux vd., 2021). Rezeke edilen lezyon bölgesine yönelik SRC ve WBRT'nin benzer lokal kontrol sağladığı fakat leptomeningeal karsinomatozisin önlenmesi açısından WBRT'nin daha üstün olabileceği bildirilmiştir (Lamba vd., 2017).

Melanom, en sık beyin metastazı yapan 3. kanserdir. Beyin metastazı gelişmesi surveyi kısaltır. Genellikle kemoterapi ile tedavi yönetimi yapılır çünkü radyorezistans bir tümördür (Klos ve O'Neill, 2004). Survey beklentisi 3 ayın üzerinde ise agresif tedavi uygulanır, WBRT verilebilir. Lezyon boyutu 3 cm altında ise cerrahi sonrası SRC, WBRT'den daha etkilidir (Gutzmer vd., 2020; Thompson vd.2022).

2.6.3. Sistemik Tedavi (Kemoterapi, Hedefe Yönelik Terapi ve İmmünoterapi)

Geleneksel sistemik kemoterapötik ilaçların, kan beyin bariyeri ve beyin-tümör bariyerini geçememeleri nedeniyle tedavideki rolü sınırlıdır. İlaçları beyinden dışarı pompalayan effluks pompaları, yüksek interstisyel basınç ve tümör bölgesindeki anormal perfüzyon miktarı nedeniyle kemoterapötik ajanlar beyinde yeterli seviyeye ulaşamaz (Achrol vd., 2019; Gutzmer vd., 2020).

KHDAK, meme kanseri ve malign melanom başta olmak üzere, bazı kanser türlerinin driver mutasyon moleküllerinin tanımlanması, hedefe yönelik tedaviler için terapötik ajanların bulunmasını sağlamıştır. Selektif olarak, anormal aktive sinyal yollarının inhibe eden antikolar/moleküller mevcuttur. Örneğin; EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) mutasyonu ya da ALK (anaplastik lenfoma kinaz) translokasyonu olan KHDAK, HER2 pozitif meme kanseri, V600E mutasyonu olan melanoma için hedefe yönelik tedaviler vardır (Suh vd., 2020).

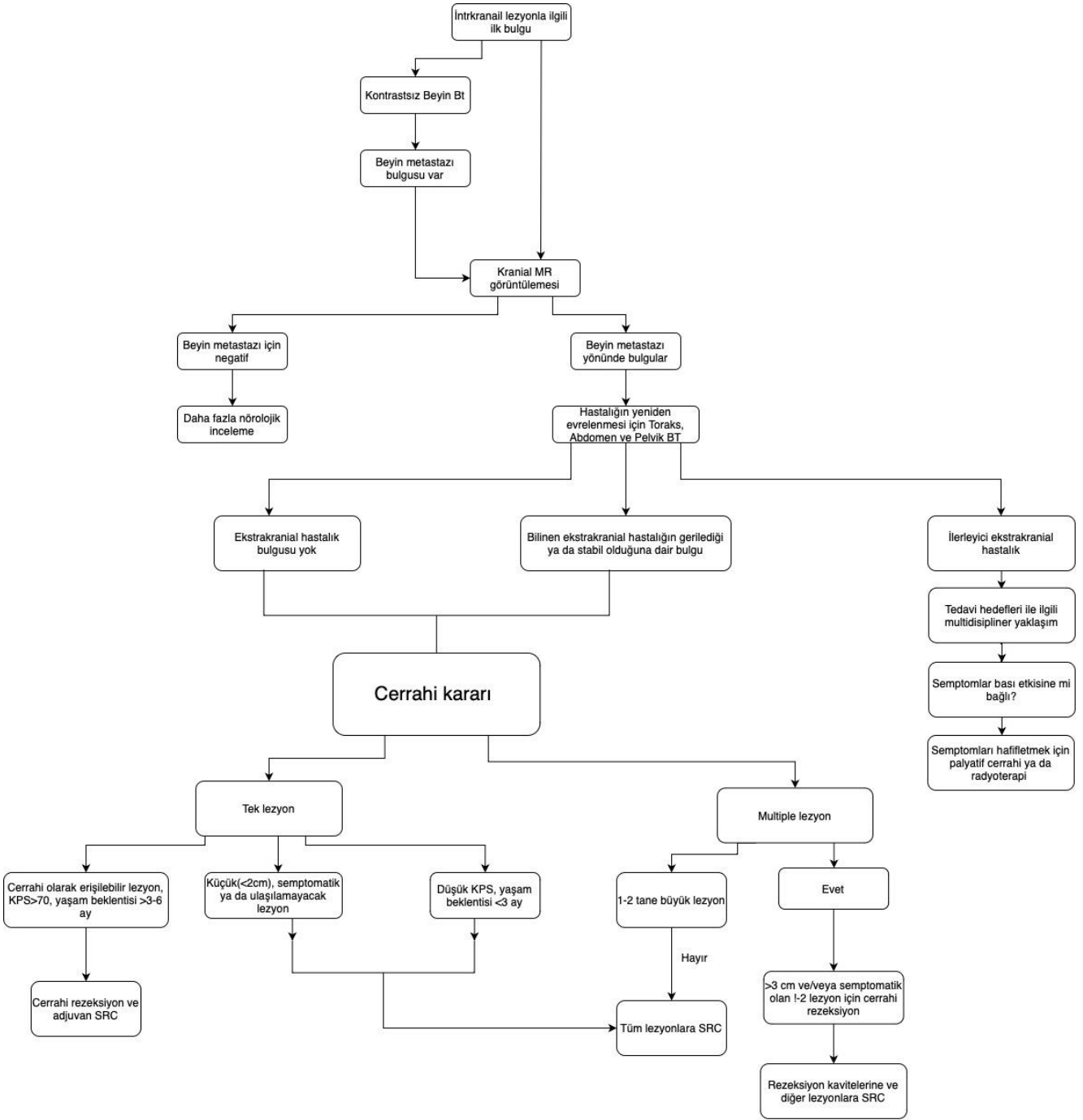
İmmünoterapiler de hedefe yönelik tedavilere benzer bir mekanizmaya sahiptir. Belirli immün kontrol noktalarına inhibe ederek etki gösterir ve hastanın bağışıklık sistemini aktive ederek tümör hücrelerinin bağışıklık noktalarından kaçamamasını sağlarlar (Zhu vd. 2022).

Akciğer kanseri, beyin metastazı yaptığında tedavi şekli metastazın histolojik alt tipine bağlıdır (Klos ve O'Neill, 2004). KHAK kemosensitif bir tümördür ve merkezi sinir sistemi metastazlarını kontrol etmek için kemoterapi yaygın bir tedavi yöntemidir (Goldberg vd., 2015). Güncel olarak KHAK beyin metastazı olan hastalarda temel kemoterapi rejimi platin bazlı ilaçlarla (özellikler sisplatin veya karboplatin) kombine olarak etoposid (Topoisomerez II inhibitörü) kullanılmasıdır. PD-1/PD-L1 inhibitörleri ve anti-CTLA-4 antikoları, KHAK tedavisinde kullanılan immünoterapötik ajanlardır. Kemoterapi ve immüno terapinin kombine kullanımı KHAK için birinci basamak tedavidir (Reyhanoglu ve Tadi, 2023; Zhu vd., 2022). KHDAK'nin kemoterapi yanıtı KHAK'ne göre daha düşüktür (Goldberg vd., 2015).

KHDAK genetik yapısı tedavi yönteminin belirlenmesinin temelini oluşturmaktadır. EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) mutasyonu ya da ALK (anaplastik lenfoma kinaz) translokasyonu olan KHDAK için hedefe yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur (Suh vd., 2020).

Meme kanserinin beyin metastazının tedavisi cerrahi, WBRT/SRC ve sistemik terapileri içerir. HER2 hedefli monoklonal antikorların (trastuzumab, trastuzumab-emtansin ve pertuzumab) meme kanserinin beyin metastazları üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri de HER2 pozitif hastalar için umut vadetmektedir. HER2 negatif beyin metastazlı hastalarda lokal tedavi sonrasında eribulin, kapesitabin, karboplatinle kombine bevacuzimab kullanılabilir (Bailleux vd., 2021). Üçlü negatif beyin metastazlarında ise kemoterapi olarak anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti VEGF) ajanı bevacuzimab ile kombine paklitaksel kullanılabilir (Labidi vd. 2009; Bailleux vd., 2021).

Melanom tanılı hastaların yaklaşık %50 kadarında BRAF mutasyonu vardır (Deshpande vd., 2020). 2014 yılında Dummer ve ark. (Dummer vd., 2014) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, BRAF inhibitörü olan vemurafenibin kullanımının, intrakranial hastalığın kontrolünde yüksek oranda fayda sağladığı bildirilmiştir. İmmünoterapötik ajanlar, spesifik olarak CTLA4, PD ve PDL-1 antikorlarının, beyin metastaz olan melanom hastalarının tedavisi için umut vericidir (Deshpande vd., 2020).



Şekil 12: Sankey ve ark. (2019) tarafından önerilen beyin metastazları tedavi algoritması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma İçeriği

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 18/11/2022 tarih ve 2022/4049 sayılı onay kararı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümünde gerçekleştirildi. Çalışmada, Ocak 2014 -Haziran 2022 tarihleri arasında metastatik beyin tümörü nedeniyle opere edilen 82 hasta çalışmaya dahil edildi. ENLİL sistemi üzerinden hasta dosyaları incelendi.

Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile metastatik beyin tümörü tanısı konulan ve patoloji sonucu ile tanısı doğrulanan erişkin hastalar aşağıdaki kriterlere göre incelenerek güncel literatür eşliğinde incelendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi;

- Yaş
- Cinsiyet
- Primer tanı
- Primer tanı ile metastaz arasında geçen süre
- Diğer organ metastazları
- Radyoterapi-kemoterapi öyküsü
- Karnofsky performans skoru
- İntrakranial metastatik odak sayısı
- Metastaz bölgesi
- Nüks oranları ve
- Survey

3.2. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, median (1. çeyrek - 3. çeyrek) ve minimum - maximum değerler kullanılarak verildi.

Kategorik veriler ve en az biri normal dağılmayan sayısal veri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Hasta özelliklerinin sağ kalım üzerine etkileri Log Rank testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı.

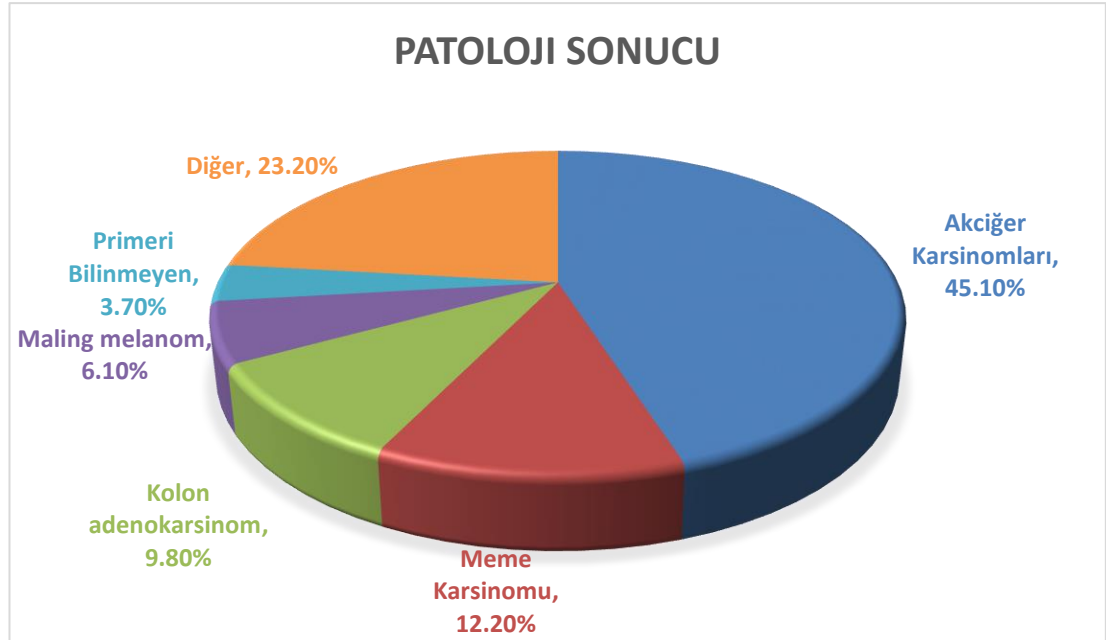
Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi bölümünde Ocak 2014 - Haziran 2022 tarihleri arasında metastatik beyin tümörü nedeniyle opere edilen 82 hasta dahil edildi. Hastaların %69,5'i (n=57) erkek, 30,5'i (n=25) kadın hasta idi. Hastaların yaş ortalaması $58,18\pm 10,78$ olarak saptandı. Kadın hastaların %40,0'ında (n=10) meme karsinomu; erkek hastaların 17,5'inde (n=10) akciğer skuamöz hücreli karsinom primer tümör olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde; %45,1'inin (n=37) akciğer karsinomu, %12,2'sinin (n=10) meme karsinomu, %9,8'inin (n=8) kolon adenokarsinomu, %6,1'inin (n=5) malign melanom %23,2'sinin ise diğer karsinomlar olduğu tespit edildi. Hastaların %29,3'ünün (n=24) primer tanısı olmadığı saptandı (*Tablo 3*).

Tablo 3. Hastaların Patoloji Sonuçlarının ve Primer Tanı Varlığı Durumlarının Dağılımları

Özellik	n	%
Akciğer karsinomları	37	45,1
♦ Skuamöz hücreli karsinom	11	13,4
♦ Akciğer adenokarsinom	11	13,4
♦ Akciğer epidermoid karsinom	4	4,9
♦ Akciğer diğer karsinomları	11	13,4
Meme karsinomu	10	12,2
Kolon adenokarsinom	8	9,8
Maling melanom	5	6,1
Primeri bilinmeyen	3	3,7
Diğer	19	23,2
Primer tanı		
Var	58	70,7
Yok	24	29,3



Şekil 13. Hastaların patoloji sonuçlarının grafik dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların primer tanısı ile beyin metastazı arasında geçen median süre 21,00 (1. çeyrek: 6,00- 3. çeyrek: 36,00) ay olarak tespit edildi. Hastaların %35,4'ünde (n=29) beyin metastazı haricinde başka organ metastazı saptanmazken, %14,6'sında (n=12) kemik, %20,7'sinde (n=17) multiple metastaz mevcuttu. Hastaların %52,4'ü (n=43) KT, %63,4'ü (n=52) RT almıştı (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hastaların Organ Metastazları, Kemoterapi ve Radyoterapi Alma Durumlarının Dağılımları

Özellik	n	%	
	Sadece beyin metastazı	29	35,4
	Multiple organ metastazı	17	20,7
	Kemik	12	14,6
Diğer organ metastazı	Lenf nodu	6	7,3
	Karaciğer	5	6,1
	Sürrenal bez	4	4,9
	Diğer	9	11,0
Kemoterapi	Evet	43	52,4
	Hayır	39	47,6
Radyoterapi	Evet	52	63,4
	Hayır	30	36,6

Hastaların median Karnofsky skoru 80,00 (min: 10,00- max: 100,00) olarak tespit edildi. Hastaların %68,3'ünde (n=56) sadece supratentorial, %26,8'inde (n=22) sadece infratentorial, %4,9'unda (n=4) hem supratentorial hem infratentorial metastaz saptandı. Hastaların %82,9'unda (n=68) tek odak varken, %3,7'sinde (n=3) multiple odak (3'ten fazla) mevcuttu. Hastaların %73,2'sinde (n=60) nüks tespit edilmedi (*Tablo 5*).

Tablo 5. Hastaların Kranial Metastaz Bölgeleri, Metastatik Odak Sayıları ve Nüks Durumlarının Dağılımları

Özellik	n	%	
Kranial metastaz bölgesi	Serebellar	20	24,4
	Parietal	15	18,3
	Frontal	11	13,4
	Oksipital	8	9,8
	Temporal	7	8,5
	Frontoparietal	6	7,3
	Temporoparietal	4	4,9
	Parietooksipital	3	3,7
	Frontotemporal	2	2,4
	Diğer	6	7,3
Metastatik odak sayısı	1 adet	68	82,9
	2 adet	9	11,0
	3 adet	2	2,4
	Multiple	3	3,7
Nüks	Var	13	15,9
	Yok	60	73,2
	Yetersiz rezeksiyon	9	11,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların beyin metastazı sayıları ile diğer organ metastazı varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş, primer tanı, primer tümör yeri, diğer organ metastazı varlığı, tedavi şekli, Karnofsky skoru, odak sayısı ve odakların yerleşim yeri özelliklerine göre yaşam süreleri Tablo 6'da karşılaştırıldı. Kadın hastaların yaşam süresi ortalaması 23,90 ay, erkek hastaların yaşam süresi 9,75 ay olarak tespit edildi. Karnofsky skoru 70'in altında olan hastaların yaşam süresi ortalaması 5,93 ay, Karnofsky skoru 70 (kendi ihtiyaçlarını giderebilir fakat normal aktivitelerini yapamaz) ve üzerindeki hastaların ise 17,79 ay olarak belirlendi. Erkek hastaların kadın hastalara göre, Karnofsky skoru 70'in altında olan hastaların da Karnofsky skoru 70 ve üzerindeki hasta grubuna göre yaşam süreleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,042, p=0,001) (**Şekil 16**) (**Şekil 17**). Hastalar tedavi şekillerine göre değerlendirildiğinde sadece cerrahi tedavi yapılan hastaların yaşam süresi ortalaması 2,61 ay, RT ve KT birlikte alan hastaların ise 21,39 ay olarak saptandı. RT ve/veya KT almayan hastaların yaşam süresi diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0,001) (**Şekil 18**). Beyin metastatik odak sayısı multiple olan hastaların, odak sayısı 3 ve daha az olan hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,003) (**Şekil 19**). 65 yaş ve üstündeki hastaların, 65 yaş altındaki hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p=0,014) (**Şekil 20**). Hastaların diğer özelliklerine göre yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Çalışmaya dahil edilen hastaların genel ortalama yaşam süresi 10,52±14,58 ay olarak tespit edildi.

Tablo 6. Hasta Özelliklerinin Yaşam Sürelerine Etkilerinin Karşılaştırılması

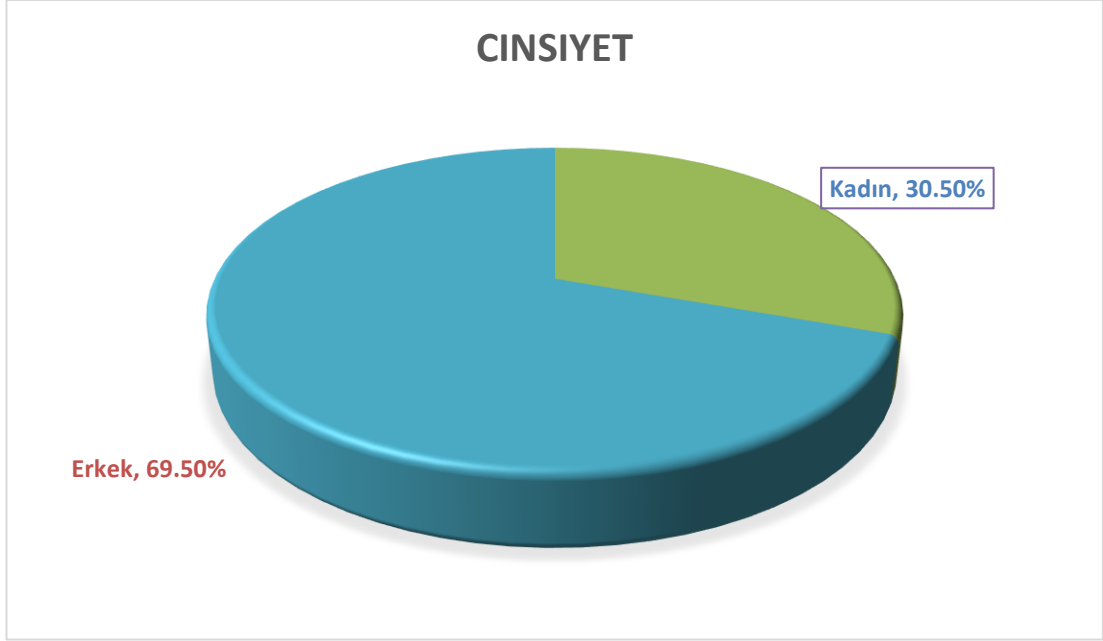
Özellikler		Hasta sayısı n (%)	Ortalama survey (ay)	Median survey (ay)	p
Cinsiyet	Kadın	25 (30,5)	23,90	9,00	0,042
	Erkek	57 (69,5)	9,75	4,00	
Yaş	<65	55 (67,1)	17,37	9,00	0,014
	≥65	27 (32,9)	5,88	3,00	
Primer odak tanısı	Var	58 (70,7)	15,38	8,00	0,284
	Yok	24 (29,3)	9,86	4,00	
Diğer organ metastazı	Yok	29 (35,4)	14,65	9,00	0,491
	Var	53 (64,6)	14,22	4,00	
Postoperatif Tedavi	Sadece RT	18 (22,0)	12,47	4,00	<0,001
	Sadece KT	9 (11,0)	14,16	4,00	
	RT+KT	33 (40,2)	21,39	11,00	
	Yok	22 (26,8)	2,61	2,00	
Karnofsky skoru	<70	24 (29,3)	5,93	2,00	0,001
	≥70	58 (70,7)	17,79	8,00	
Odak sayısı	1 adet	68 (82,9)	15,09	7,00	0,262
	≥ 2 adet	14 (17,1)	10,48	3,00	
Odak sayısı	< 3	77 (93,9)	14,48	8,00	0,127
	≥ 3	5 (6,1)	3,10	3,00	
Odak sayısı	≤3	79 (96,3)	14,53	8,00	0,003
	Multiple	3 (3,7)	1,50	1,00	
Yerleşim yeri	Supratentorial	56 (68,4)	16,19	8,00	0,292
	Infratentorial	22 (26,8)	7,64	3,00	
	Supra+infratentorial	4 (4,8)	10,37		
Primer tümör yeri	Akciğer	37 (67,2)	13,14	6,00	0,220
	Meme	10 (18,1)	26,76	13,00	
	Kolon	8 (14,7)	6,62	4,00	
	Diğer	27 (32,9)		3,00	

Meme kanseri ve akciğer kanseri tanılı hastaların beyin metastazı yapma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,060$) (**Tablo 7**). Akciğer kanseri ile beyin metastazı arasında geçen sürenin medianı 12,00 (1. çeyrek: 4,50-3. çeyrek: 24,00) ay olarak tespit edildi. Meme kanseri ile beyin metastazı arasında geçen median süre 24,00 (1. çeyrek: 15,00-3. çeyrek: 81,00) ay olarak tespit edildi.

Tablo 7. Meme ve Akciğer Kanseri Tanılı Hastaların Beyin Metastazı Yapma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Beyin metastazı süresi (ay)	p
	Ortalama±SS	
Meme Kanseri	42,75±41,74	0,060
Akciğer Kanseri	20,82±27,17	

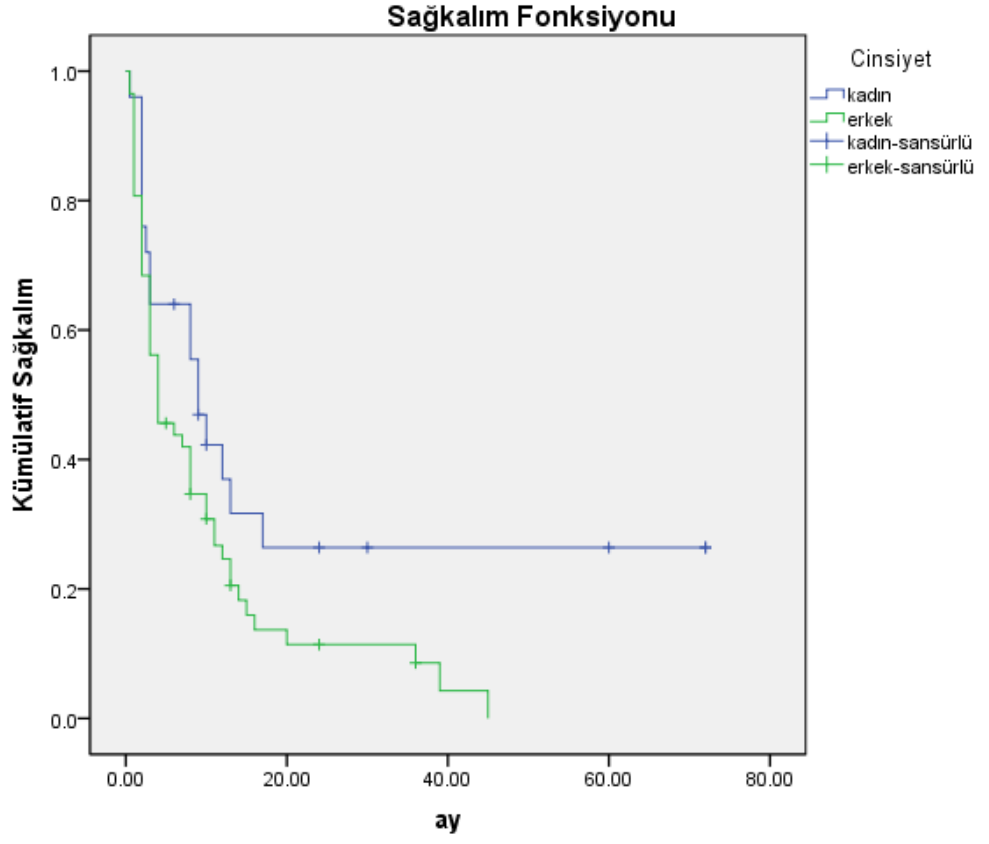
Çalışmaya dahil edilen hastaların ilk tanıları ile beyin metastazları arasında geçen süre ile yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 14. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet grafik dağılımı

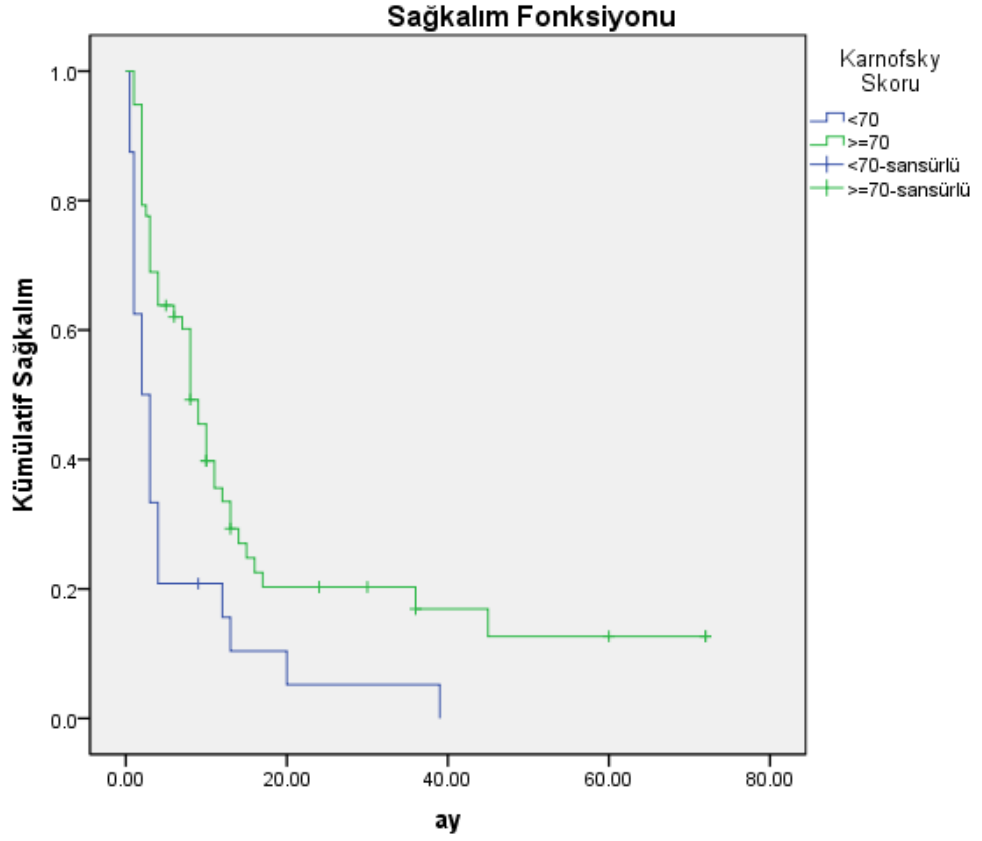


Şekil 15. Beyindeki metastazların yerleşim yerine göre dağılımı



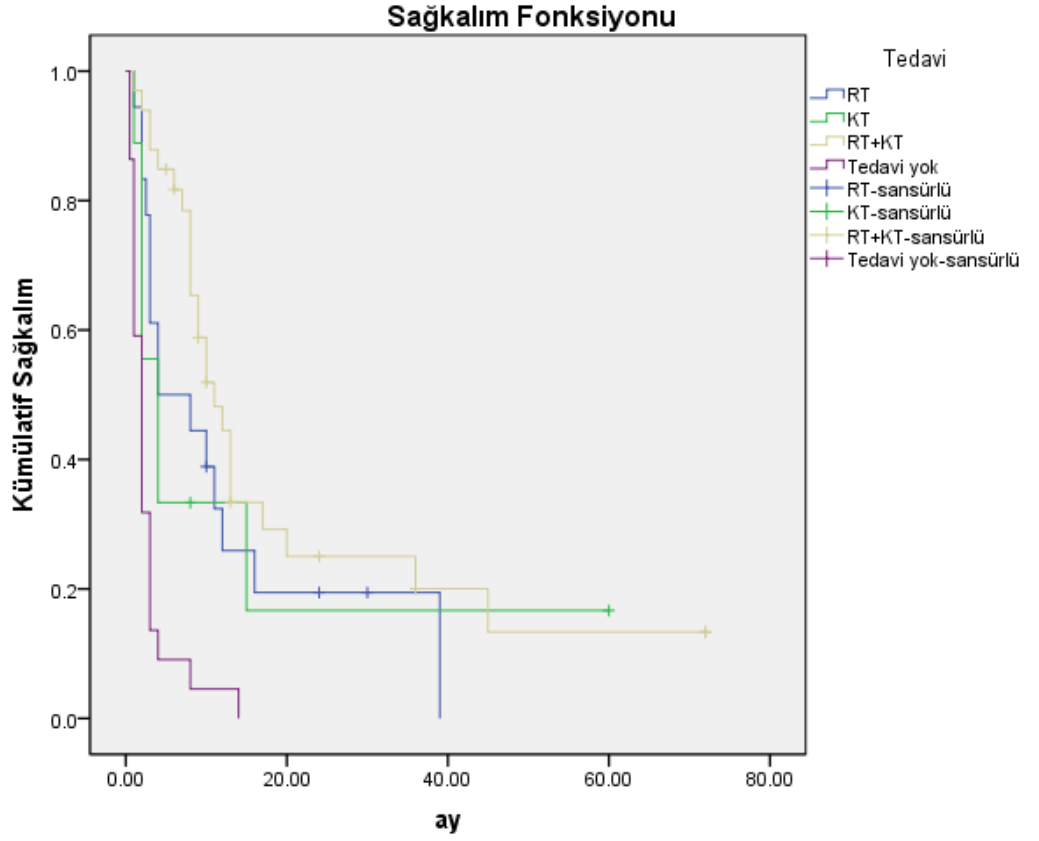
Şekil 16. Cinsiyet için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Erkek hastaların yaşam süresi kadın hastalara göre daha kısa olarak bulundu. Erkeklerin yaşam süresi ortalaması 9,75 ay iken, kadınların 23,90 aydır.



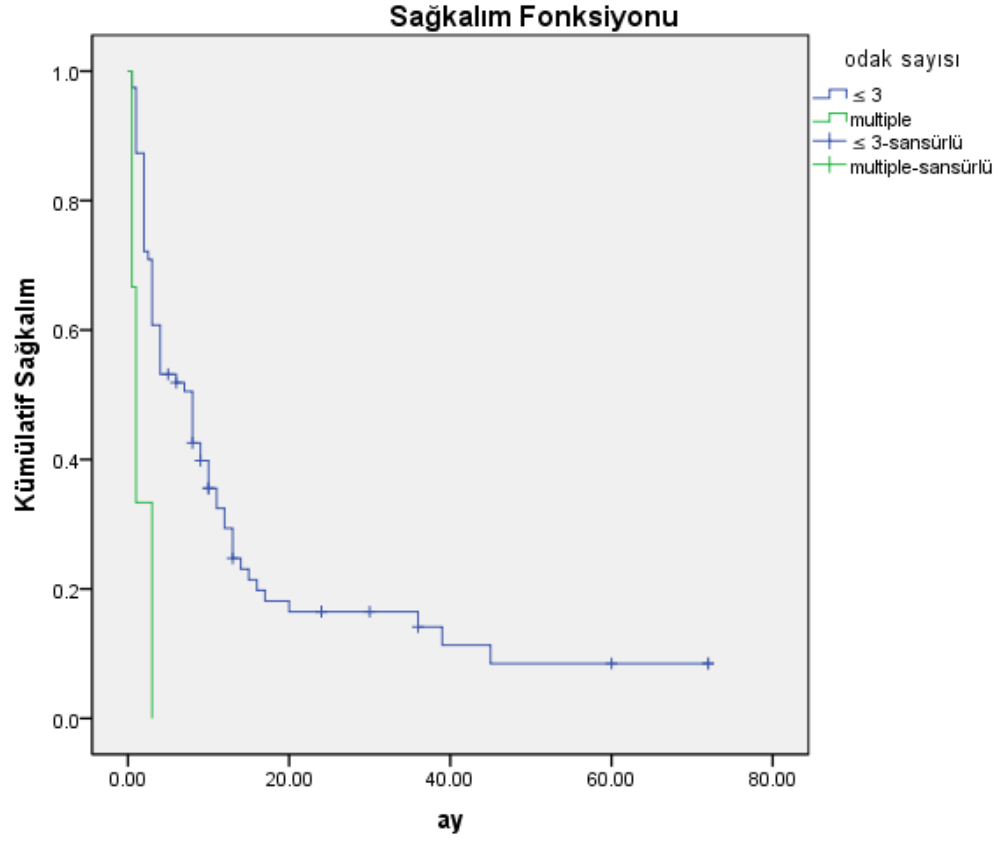
Şekil 17. Karnofsky Skoru için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Karnofsky skoru 70'in altında olan hastaların yaşam süresi ortalaması 5,93 ay, Karnofsky skoru 70 ve üzerindeki hastaların ise 17,79 aydır. Karnofsky skoru 70'in altında olan hastaların, Karnofsky skoru 70 ve üzerindeki hastalara göre yaşam süreleri daha kısadır.



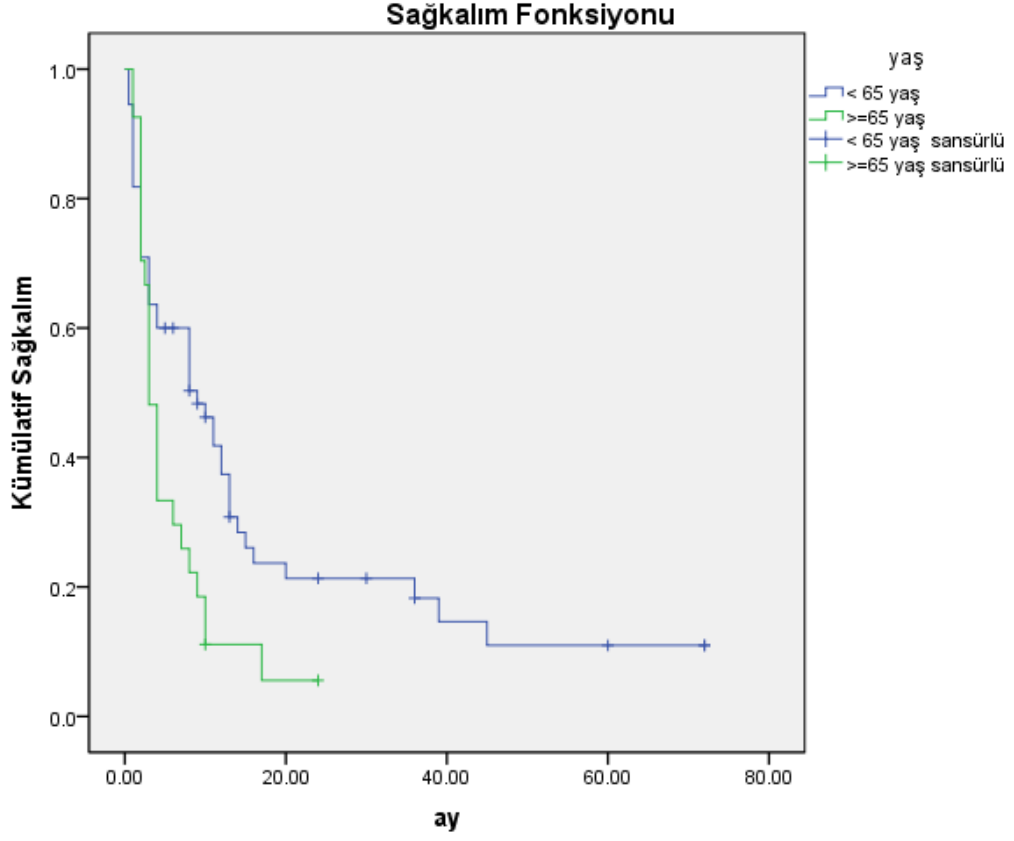
Şekil 18. Tedavi şekilleri için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Kemoterapi ve/veya radyoterapi almayan hastaların yaşam süresi ortalaması 2,61 ay, sadece RT alanların 12,47 ay , sadece KT alanların 14,16 ay, RT ve KT birlikte alan hastaların ise 21,39 ay olarak saptandı. RT ve/veya KT almayan hastaların yaşam süresi diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Diğer tedavi grupları arasında yaşam süresi birbirine benzer olarak bulundu.



Şekil 19. Odak sayıları için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

Beyin metastaz odak sayısı multiple olan hastaların, odak sayısı 3 ve daha az olan hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Multiple odağı olan hastaların ortalama yaşam süresi 1,50 ay, 3 ve daha az odağı olan hastaların ise 14,53 ay olarak bulundu.



Şekil 20. Hasta yaşı için Kaplan-Meier sağ kalım eğrileri

65 yaş ve üstündeki hastaların, 65 yaş altındaki hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,014$). 65 yaşın altındaki hastaların ortalama yaşam süreleri 17,37 ay, 65 yaş ve üzerindeki hastaların ise ortalama yaşam süreleri 5,88 ay olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

Sistemik kanser hastalıklarının tedavisindeki ilerlemeler ve kanser hastalarının survey sürelerindeki artış ile beyin metastazları daha yaygın tanı alır hale gelmiştir fakat beyin metastazlarının kendine özgü özellikleri (kan-beyin bariyeri gibi) nedeniyle tedavisi hala sınırlıdır (Seoane ve De Mattos-Arruda, 2014). Yapılan çeşitli çalışmalarda primer kanser hastalığı olan hastaların beyin metastazı insidansı %9-17'dir fakat kesin insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Nayak vd., 2012).

Beyin metastazı olan hastalar için önemli prognostik faktörler; yaş, fonksiyonel durum, beyindeki lezyonların sayısı, primer malignitenin tipi, kanser tanısı ile beyin metastazı arasında geçen süre ve sistemik hastalığın kontrol altında olup olmamasıdır (Lu-Emerson ve Eichler, 2012).

Yaptığımız çalışmada beyin metastazı nedeniyle opere ettiğimiz 82 hastanın, %69,5'i (n=57) erkek ve %30,5'i (n=25) kadındı. Ortalama yaş 58 olarak hesaplandı. Kadın cinsiyette sağ kalım oranları erkeklere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,042). 65 yaşın altındaki hastalarda ortalama sağ kalım 17,37 ay, 65 yaş üzerindeki hastalarda ortalama sağ kalım 5,88 aydır. Sonuç olarak 65 yaş altındaki hastalarda survey istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,014). Beyin metastazları ile ilgili retrospektif çalışmalar incelendiğinde beyin metastazlarında cerrahi tedavi ve sağ kalım üzerine yapılan bir çalışmada ortalama yaşın 67 olduğu ve 71 hastanın %62'sinin erkek %38'inin kadın olduğu bildirilmiştir ve çalışmamızla benzerdir. Aynı çalışmada genç yaşın uzun sağ kalım ile ilişkili olduğu ve bizim çalışmamızdan farklı olarak cinsiyetin sağ kalım üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (D'Andrea vd., 2017). Cinsiyet dağılımı bizim çalışmamızla benzer olmakla birlikte beyin metastazı tanısı alan hastaların yaş ortalaması daha yüksektir. Rotta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kadın cinsiyette ortalama survey 19,2 ay ve erkeklerde 12,9 ay olarak hesaplanmış ve bizim çalışmamıza benzer şekilde kadın cinsiyetin survey süresi istatistiksel olarak anlamlı uzun bulunmuştur (Rotta vd., 2018).

Literatüre bakıldığında en sık beyin metastazı yapan malignitelerin %40-50 oranda akciğer kanseri, %15-30 oranda meme kanseri, %5-20 oranında melanom ve %3-8 oranda da kolorektal kanser olduğu bildirilmiştir (Nolan ve Deangelis, 2018). Berghoff ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; beyin metastazı olan 2419 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, primer tanılarının görülme sıklığı sırasıyla akciğer kanseri (%43,2), meme kanseri (%15,7), melanom (%16,4), kolorektal kanser (%9,3) ve

primeri bilinmeyen tümörler (%1,4) olarak bildirilmiştir (Berghoff vd. 2016). Salvati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise metastatik beyin tümörü olan hastaların primer tanılarına bakıldığında en sık akciğer kanseri (%43,8), ikinci en sık meme kanseri (%31,3) sonrasında kolorektal kanser (%15,6) ve melanom (%6,3) görüldüğü bildirilmiştir (Salvati vd., 2018). Hamed ve arkadaşlarının yaptığı beyin metastazları ile ilgili çalışmada da en sık akciğer kanseri (%41), meme kanseri (%12) ve melanom (%11) metastazları izlenmiştir (Hamed vd., 2023). Bizim çalışmamızda ise metastatik beyin tümörü nedeniyle opere ettiğimiz hastaların %45,1'inde akciğer kanseri, %12,2'sinde meme kanseri, %9,8 inde kolorektal kanser, %6,1'inde melanom metastazı görülmüştür. Hastaların %3,7'sinde ise primeri bilinmeyen beyin metastazı vardır. Çalışmamız literatür ile karşılaştırıldığında en sık ve ikinci en sık görülen primer odaklar (akciğer ve meme) literatür ile uyumlu görülmüştür. Literatürün geneline bakıldığında üçüncü sıklıkta malign melanom beyin metastazları görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise üçüncü en sık beyin metastazı yapan malignite kolorektal kanserlerdir.

Yapılan bir çalışmada metastatik beyin tümörü olan hastalarda median sağ kalım süresinin 4,6 ay olduğu ve patoloji sonucuna göre sağ kalım süreleri kıyaslandığında meme kanseri olan hastaların median sağ kalım süresi diğer kanserlere göre daha uzun bulunmuştur. Meme kanseri için median sağ kalım 10,2 ay, akciğer kanseri için 6,6 ay, melanom için 2,8 ay ve gastrointestinal tümörler için 2,1 ay olarak bildirilmiştir (Antoni vd., 2013). Bir diğer çalışmada median sağ kalım süresi 10,3 ay olarak hesaplanmış, akciğer kanseri referans alındığında meme kanseri metastazı olanların surveyi istatistiksel olarak daha uzun bulunmuş ($p < 0,001$) (Winther vd, 2021). Rotta ve ark. (2018) çalışmasında beyin metastazı tanısı sonrası akciğer kanseri hastalarında median sağ kalım 17,7 ay, meme kanserinde 18,6 ay ve diğer tümörler için 12,2 ay olarak bildirilmiş ve istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Rotta vd., 2018). Çalışmamızdaki sonuçlarda meme kanseri olan hastalarda median survey 13 ay, akciğer kanserinde 6 ay, kolon kanserinde 4 ay olarak ve diğer kanserlerde 3 ay olarak hesaplandı ve meme kanserinde survey belirgin olarak uzun bulundu ve fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p = 0,220$). Literatür ile kıyaslandığında meme kanseri ve akciğer kanseri beyin metastazlarında median survey Antoni ve arkadaşlarının çalışması ile benzer fakat Rotta ve arkadaşlarının çalışmasına göre belirgin kısadır. Çalışmamızdaki veriler literatürle birlikte değerlendirildiğinde meme

kanserinde beyin metastazlarının survey süresi akciğer kanserlerine göre daha uzun olduğu sonucu çıkmaktadır.

Berghoff ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 2419 hastalık çalışmada beyin metastazı tanısı alan hastaların primer kanser tanısı ile arasında geçen sürenin ortalama 24 ay olduğu, meme kanseri beyin metastazının (median süre 44 ay) akciğer kanserinin beyin metastazlarına (median süre 11 ay) göre ortalama daha uzun bir sürede geliştiği bildirilmiştir (Berghoff vd. 2016). Bizim araştırmamızda hastaların primer tanısı ile beyin metastazı arasında geçen median süre 21 ay, meme kanseri tanısı ile beyin metastazı arasında geçen median süre 24 ay ve akciğer kanserinde ise 12 ay olarak bulunmuştur. Genele bakıldığında primer tanı ile metastaz arasında geçen sürenin Berghof ve ark. çalışması ile yakın olduğu görülmüştür, meme kanseri beyin metastaz süreleri daha kısadır fakat akciğer kanserinin beyin metastazı süresi benzerdir. Berghoff ve ark. yaptığı çalışmada primer tanı ile beyin metastazı arasında geçen sürenin survey üzerine etkisi ile ilgili veri olmamakla birlikte bizim çalışmamızda bu sürenin survey üzerine anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Lagerwaard ve ark.(1999) yaptığı 1292 hastayı kapsayan çalışmada meme kanseri hastalarında, primer tümör ile beyin metastazı arasında geçen süre 2 yıldan azsa bunun sağ kalım süresini olumsuz etkilediği, akciğer kanseri ve renal kanserlerde ise beyin metastazı için geçen sürenin survey üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Lagerwaard vd., 1999) Bu çalışmanın sonucu bizimki ile benzer olup, meme kanseri beyin metastazı süresinin surveye etkisi ile ilgili elimizde net veri bulunmamaktadır.

Winther ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ekstrakranial metastaz varlığının survey üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (Winther vd. 2021). Liu ve arkadaşlarının 125 hastayı içeren çalışmasında, ekstrakranial metastazı olan hastaların median surveyi 12,3 (10,0-14,6) ay, ekstrakranial metastazı olmayan hastaların median surveyi 18,3 (14,2-22,4) ay olarak hesaplanmış ve sonuç olarak ekstrakranial metastazın olmamasının surveye 6 aya kadar katkı sağladığı bildirilmiştir (Liu vd., 2017). Bunun aksine bizim çalışmamızda ekstrakranial metastazı olan ve olmayan hastalar arasında survey açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,491$) ve literatür ile uyumlu değildir. Ekstrakranial metastazı olan hastalarda median sağ kalım 4 ay iken olmayanlarda 9 aydır. Sperduto ve ark. (2010) beyin metastazlarında prognostik faktörler üzerine yaptığı çalışmada, ekstrakranial metastaz varlığının yalnızca akciğer kanseri için prognostik değeri olduğu diğer kanser türleri için

prognostik değeri olmadığı ve akciğer dışı maligniteleri olan hastalarda, ekstrakraniyal metastaz varlığında agresif tedavide kaçınılmaması gerektiğini bildirmiştir (Sperduto vd., 2010). Bu çalışma bizim çalışmamızı kısmen destekler niteliktedir.

Beyin metastazı tanısı alan hastalarda eğer hiç bir tedavi uygulanmazsa beklenen sağ kalım süresi yaklaşık bir aydır (Brem ve Panatitil, 2005). Beyin metastazlarında cerrahi rezeksiyon kitle etkisine bağlı semptomların hızlıca giderilmesi, patolojik örnekleme yapılması açısından önem taşımaktadır. Çoğu çalışmada, beyinde tek metastaz odağı olan hastalarda sadece WBRT'ye kıyasla cerrahi ile birlikte WBRT'nin sağ kalım süresini uzattığı gösterilmiştir. SRC, rezeksiyon yapılan bölgeye yüksek dozda hedeflenmiş radyasyonu hassas bir şekilde ileten, WBRT'ye göre nörokognitif yan etkileri daha az olan bir diğer seçenektir (Moravan vd., 2020; Soon vd.,2014). Paek ve ark (2005) çalışmasında beyin metastazı nedeniyle opere edildikten sonra RT alan hastaların median sağ kalımı 9,1 ay, almayanların ise 0,8 ay olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada KT alan hastalarda median survey 10,8 ay ve almayanlarda 3,5 ay olduğu, KT ve RT'nin sağ kalım üzerine anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir (Paek vd., 2005). Çalışmamızdaki hastalar tedavi şekillerine göre değerlendirildiğinde, sadece cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 2,61 aydır. Cerrahi sonrası RT alan hastaların ortalama yaşam süresi 12,47 ay, cerrahi rezeksiyon yapılan ve KT alan hastaların ortalama yaşam süresi 14,16 ay ve cerrahiye ek hem radyoterapi hem kemoterapi alan hastaların yaşam süresi 21,39 ay bulunmuştur. Cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve/veya KT almayan hastaların yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

Karnofsky Performans Skoru, onkoloji hastasının genel iyilik durumuyla ilgili bir skora sistemidir. KPS >70 olan hastalara kendi ihtiyaçlarını giderebilecek durumdaki hastalardır ve bu hastalar cerrahi tedaviden fayda görecektir hasta grubu olarak kabul edilir (Korfalı ve Zileli, 2010). Schödel ve arkadaşlarının çalışmasında da preoperatif ya da postoperatif KPS >70 olmasının survey üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$)(Schödel vd, 2020). Liu ve arkadaşlarının beyin metastazı nedeniyle opere ettiği 125 hasta ile yaptığı çalışmada da KPS >70 olmasının artan survey ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Z. Liu vd., 2017). Schackert ve ark. (2013) beyin multiple beyin metastazları nedeniyle opere ettikleri 127 hastanın sonuçlarında, KPS >70 olan hastaların median sağ kalım süresini 9,1 ay, KPS <70 olan hastalarına 3,4 ay olarak belirtmiş ve istatistiksel olarak yüksek KPS'nin sağ kalıma olumlu etkisi

olduğunu bildirmişlerdir (Schackert vd., 2013). Yaptığımız çalışmada beyin metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hastaların KPS ortalaması 80'di. Ortalama yaşam süresi KPS>70 olan hastalarda 17,8 ay ve KPS<70 olan hastalarda 5,9 ay olarak hesaplandı. KPS>70 olan hastaların survey süresi KPS<70 olan hastalara göre, literatür ile uyumlu şekilde, istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ($p=0,001$).

Metastatik beyin tümörü olan hastalarda sağ kalım süresini etkileyen faktörlerden biri de lezyonların sayısıdır. Metastazların sayısı ve yerleşimi tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde ve cerrahi tedavi açısından yol göstericidir (Brem ve Panattil, 2005). Salvati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2-3 lezyonu olan ve cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların median yaşam süresi 14,6 ay, tek metastazı olanlarda 17,4 ay olarak bildirilmiştir, tek lezyon ile ≤ 3 lezyonu olan hastalar arasında survey açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Salvati vd., 2018). Yine başka bir çalışmada tek metastaz nedeniyle opere edilen hastalar ile 2-3 metastazı olan hastalar arasında sağ kalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (Paek vd., 2005). Schödel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ≥ 4 metastatik lezyon olması negatif prognostik faktör olarak belirtilmiştir (Schödel vd., 2020). Bizim çalışmamızda beyinde metastatik tek odağı olan hastaların ortalama surveyi 15 ay ve ≤ 3 lezyonu olan hastaların surveyi 14,5 ay olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak farklılık görülmemiştir. Fakat >3 lezyonu olan ve multiple lezyonları olan hastalar arasında survey açısından büyük farklılık izlenmiştir ($p=0,003$). Multiple lezyonu olan hastaların ortalama surveyi 1,5 ay olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzer olup literatür ile uyumludur.

Hamed ve arkadaşlarının çalışmasında, lezyonların lokalizasyonunun survey ile ilişkili olup olmadığı araştırılmış. Hastaların %75'inde supratentorial % 25'inde infratentorial lezyon olduğu, supratentorial ve infratentorial lezyonlar arasında kıyaslama yapıldığında survey açısından anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (Hamed vd., 2023). Rotta ve ark. çalışmasında supratentorial lezyonu olanlarda ortalama survey 19,9 ay ve hem supratentorial hem infratentorial lezyonu olanlarda 16,5 ay ortalama survey hesaplanmıştır ve survey açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir ($p=0,44$) (Rotta vd., 2018).Yine başka bir çalışmada metastatik beyin tümörleri incelendiğinde %97,2 oranla supratentorial yerleşimli olduğu ve bu lezyonların en sık parietal lobda görüldüğü bildirilmiştir (Saha vd., 2013). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında supratentorial lezyonu olanlarda median survey 16,2 ay, infratentorial olanlarda 14,5 ay, hem infratentorial hem supratentorial

lezyonu olanlarda 9,5 ay olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2017). Bizim alışmamızda da metastatik lezyonların en sık parietal lob yerleşimli olduğu, %68,4 oranında supratentorial %26,8 oranında infratentorial olduğu, infratentorial lezyonlarda ortalama survey 7,64 ay, supratentorial lezyonlarda 16,19 ay, hem infratentorial hem supratentorial lezyonları olanlarda 10,37 ay bulunmuş ve survey üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı grlmştir ($p=0,292$). Sonuç olarak tümörün infratentorial ya da supratentorial olmasının survey üzerine anlamlı etkisi yoktur ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

6. SONUÇLAR

Giderek gelişen tanı ve tedavi yöntemleri nedeniyle kanser hastalarının sağ kalım süreleri uzamış ve beyin metastazlarını görülme sıklığı artmıştır. Fakat beyin metastazlarının tedavisi hala zorlayıcıdır ve multidisipliner yaklaşım gerektirir.

Bu çalışmada cerrahi uygulanan 82 beyin metastazı tanılı hasta survey süreleri ve surveyi etkileyen faktörler açısından incelenmiştir:

- Ortalama survey 10,52 ay hesaplanmıştır.
- Kadın cinsiyetin survey süreleri erkek cinsiyetten uzundur. Bunun sebebi meme kanserinin kadınlarda sık görülmesi ve erkeklerde en sık görülen malignite olan akciğer kanserine göre daha iyi seyirli seyretmesi olarak değerlendirilmiştir.
- Beyin metastazları en sık akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri olan hastalarda görülmüştür.
- Hem literatüre hem de çalışmamızın sonucuna baktığımızda, primer malignitenin de beyin metastazı olan hastaların surveyi üzerine etkisi olduğunu söylemek mümkündür.
- Hastaların 65 yaşın altında olması, KPS >70 olması olumlu prognostik faktörlerdir.
- Multidisipliner tedavi yaklaşımı da hastaların surveyini arttırmaktadır. Sadece cerrahi tedavi yapılan hastaların surveyi RT ve/veya KT alan hastalara göre belirgin kısadır.
- Lezyon sayısı da surveyi etkileyen faktörlerdendir. ≤ 3 lezyonu olan hastaların cerrahiden tek lezyonu olan hastalarla eşit oranda fayda gördüğü, survey açısından anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir.

Beyin metastazlarının tedavisinde cerrahi uygulanması 3 veya daha az lezyonu olan hastalarda temel tedavi prensiplerinden biridir. Fakat tek başına yeterli değildir. Hastaların cerrahiye uygunluğu çok yönlü olarak değerlendirilmeli ve multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmedir.

7. KAYNAKLAR

- Abbasov, F. A., Bril, E. V., Zimnyakova, O. S., Marchenkova, M. S., Bashkov, A. N., Bogolepova, E. A., Yusupova, M. M. (2020). Multifocal brain lesions. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, 120(5), 100.
- Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L., Chang, S. D. (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group.
- Alberti, E., Hartmann, A., Schütz, H. J., & Schreckenberger, F. (1978). The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *Journal of neurology*, 217(3), 173–181.
- Algahtani, H., Shirah, B. ve Alassiri, A. (2017). Tumefactive demyelinating lesions: A comprehensive review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*.
- Amer, M. H., Al-Sarraf, M. ve Vaitkevicius, V. K. (1979). Clinical presentation, natural history and prognostic factors in advanced malignant melanoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 149(5), 687-92.
- Antoni, D., Clavier, J.-B., Pop, M., Schumacher, C., Lefebvre, F. ve Noël, G. (2013). Institutional, Retrospective Analysis of 777 Patients With Brain Metastases: Treatment Outcomes and Diagnosis-Specific Prognostic Factors. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 86(4), 630-637.
- Aparici-Robles, F., Davidhi, A., Carot-Sierra, J. M., Perez-Girbes, A., Carreres-Polo, J., Mazon Momparler, M., Garcia-Gomez, J. M. (2022). Glioblastoma versus solitary brain metastasis: MRI differentiation using the edema perfusion gradient. *Journal of Neuroimaging*, 32(1), 127-133.
- Baehring, J. M. ve Fulbright, R. K. (2012). Diffusion-weighted MRI in neuro-oncology. *CNS Oncology*, 1(2), 155-167.
- Bahn, M. M., Oser, A. B. ve Cross, D. T. (1996). CT and MRI of stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 6(5), 833-845.
- Bailleux, C., Eberst, L. ve Bachelot, T. (2021). Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *British Journal of Cancer*.
- Barajas, R. F. ve Cha, S. (2016). Metastasis in Adult Brain Tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*. W.B. Saunders.
- Baris, M. M., Celik, A. O., Gezer, N. S. ve Ada, E. (2016). Role of mass effect, tumor volume and peritumoral edema volume in the differential diagnosis of primary brain tumor and metastasis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 148, 67-71.
- Barker, F. G. (2005). Surgical and radiosurgical management of brain metastases. *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders.
- Barnholtz-Sloan, J. S., Sloan, A. E., Davis, F. G., Vigneau, F. D., Lai, P. ve Sawaya, R. E. (2004). Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 2865-2872.
- Berghoff, A. S. ve Preusser, M. (2018). New developments in brain metastases. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*.

- Berghoff, A. S., Schur, S., Füreder, L. M., Gatterbauer, B., Dieckmann, K., Widhalm, G., Preusser, M. (2016). Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open*, 1, 24.
- Bertolini, F., Spallanzani, A., Fontana, A., Depenni, R. ve Luppi, G. (2015). Brain metastases: an overview. *CNS oncology*.
- Bhambhani, H. P., Zhou, O., Cattle, C., Taiwo, R., Diver, E. ve Hayden Gephart, M. (2021). Brain Metastases from Endometrial Cancer: Clinical Characteristics, Outcomes, and Review of the Literature. *World Neurosurgery*, 147, e32-e39.
- Bindal, R. K., Sawaya, R., Leavens, M. E. ve Lee, A. J. J. (1993). *Surgical treatment of multiple brain metastases. J. Neurosurg* (C. 79).
- Biswas, G., Bhagwat, R., Khurana, R., Menon, H., Prasad, N. ve Parikh, P. M. (2006). Brain metastasis--evidence based management. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2(1), 5-13.
- Brandão, L. A. ve Castillo, M. (2013). Adult Brain Tumors. *Neuroimaging Clinics of North America*, 23(3), 527-555.
- Brem, S. ve Panatier, J. G. (2005). An era of rapid advancement: Diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery*.
- Butowski, N. A. (2015). Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 21(2 Neuro-oncology), 301-13.
- Byrnes, T. J. D., Barrick, T. R., Bell, B. A. ve Clark, C. A. (2011). Diffusion tensor imaging discriminates between glioblastoma and cerebral metastases in vivo. *NMR in Biomedicine*, 24(1), 54-60.
- Cagney, D. N., Martin, A. M., Catalano, P. J., Brown, P. D., Alexander, B. M., Lin, N. U. ve Aizer, A. A. (2018). Implications of screening for brain metastases in patients with breast cancer and non-small cell lung cancer. *JAMA Oncology*. American Medical Association.
- Cagney, D. N., Martin, A. M., Catalano, P. J., Redig, A. J., Lin, N. U., Lee, E. Q., Aizer, A. A. (2017). Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-Oncology*, 19(11), 1511-1521.
- Catana, D., Koziarz, A., Cenic, A., Nath, S., Singh, S., Almenawer, S. A. ve Kachur, E. (2016). Subdural Hematoma Mimickers: A Systematic Review. *World Neurosurgery*, 93, 73-80.
- Chourmouzi, D., Papadopoulou, E., Marias, K. ve Drevelegas, A. (2014). Imaging of Brain Tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 23(4), 629-684
- Cirak, M., Guclu, D. G., Akar, E., Kazanci, M. H. ve TURAL, D. (2020). Retrospective Analysis of Survival in Patients with Brain Metastases from an Unknown Primary Tumor. *Turkish Neurosurgery*, 30(6), 932-935.
- Cunliffe, C. H., Fischer, I., Monoky, D., Law, ; Meng, Revercomb, C., Elrich, S., Zagzag, D. (2009). *Intracranial Lesions Mimicking Neoplasms. Arch Pathol Lab Med* (C. 133).
- D'Andrea, G., Palombi, L., Minniti, G., Pesce, A. ve Marchetti, P. (2017). Brain Metastases: Surgical Treatment and Overall Survival. *World Neurosurgery*, 97, 169-177.

- Delattre, J. Y., Krol, G., Thaler, H. T. ve Posner, J. B. (1988). Distribution of brain metastases. *Archives of neurology*, 45(7), 741-4.
- Deshpande, K., Buchanan, I., Martirosian, V. ve Neman, J. (2020). Clinical perspectives in brain metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(6).
- Drappatz J. (2012). Medical care of patients with brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 18(2), 275–294.
- Dummer, R., Goldinger, S. M., Turttschi, C. P., Eggmann, N. B., Michielin, O., Mitchell, L., Rinderknecht, J. D. (2014). Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *European Journal of Cancer*, 50(3), 611-621.
- Ebber, J. D. ve You, M. (2016). Brain metastasis in lung cancer: Building a molecular and systems-level understanding to improve outcomes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*
- Ebisu, T., Tanaka, C., Umeda, M., Kitamura, M., Naruse, S., Higuchi, T., Sato, H. (1996). Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 14(9), 1113-1116.
- Ferguson, S. D., Wagner, K. M., Prabhu, S. S., McAleer, M. F., McCutcheon, I. E. ve Sawaya, R. (2017). Neurosurgical management of brain metastases. *Clinical and Experimental Metastasis*, 34(6-7), 377-389.
- Figlin, R. A., Piantadosi, S. ve Feld, R. (1988). Intracranial Recurrence of Carcinoma after Complete Surgical Resection of Stage I, II, and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 318(20), 1300-1305.
- Fink, J. R., Muzi, M., Peck, M. ve Krohn, K. A. (2015). Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(10), 1554-1561.
- Forsyth, P. A. ve Posner, J. B. (1993). Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology*, 43(9), 1678-1678.
- Fujioka, Y., Amano, T., Nakamizo, A., Matsuo, S. ve Kawachi, S. (2019). A case of metastatic brain tumor mimicking an expanding thalamic hematoma. *Surgical neurology international*, 10, 3.
- Gállego Pérez-Larraya, J. ve Hildebrand, J. (2014). Brain metastases. *Handbook of Clinical Neurology içinde* (C. 121, ss. 1143-1157).
- Gavrilovic, I. T. ve Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*.
- Geijer, B. ve Holtås, S. (2002). Diffusion-weighted imaging of brain metastases: their potential to be misinterpreted as focal ischaemic lesions. *Neuroradiology*, 44(7), 568-573.
- Glantz, M. J., Cole, B. F., Forsyth, P. A., Recht, L. D., Wen, P. Y., Chamberlain, M. C., Cairncross, J. G. (2000). Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54(10), 1886-93.

- Go, P. H., Klaassen, Z., Meadows, M. C. ve Chamberlain, R. S. (2011). Gastrointestinal cancer and brain metastasis: A rare and ominous sign. *Cancer*.
- Goffaux, P. ve Fortin, D. (2010). Brain tumor headaches: from bedside to bench. *Neurosurgery*, 67(2), 459-66.
- Goldberg, S. B., Contessa, J. N., Omay, S. B. ve Chiang, V. (2015). Lung Cancer Brain Metastases. *The Cancer Journal*, 21(5), 398-403.
- Gould, M. K., Maclean, C. C., Kuschner, W. G., Rydzak, C. E. ve Owens, D. K. (2001). Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions. *JAMA*, 285(7), 914.
- Greenberg Mark S. (2013). *Greenberg Nöroşirurji El Kitabı* (6. bs.). ss: 484-491
- Gregor, A. (1998). Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: is it ever indicated? *Oncology* 12(1 Suppl 2), 19-24.
- Gutzmer, R., Vordermark, D., Hassel, J. C., Krex, D., Wendl, C., Schadendorf, D., Meier, F. (2020). Melanoma brain metastases – Interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treatment Reviews*.
- Hamed, M., Potthoff, A.-L., Heimann, M., Schäfer, N., Borger, V., Radbruch, A., Schneider, M. (2023). Survival in patients with surgically treated brain metastases: does infratentorial location matter? *Neurosurgical Review*, 46(1), 80.
- Heßler, N., Jünger, S. T., Meissner, A. K., Kocher, M., Goldbrunner, R. ve Grau, S. (2022). Recurrent brain metastases: the role of resection of in a comprehensive multidisciplinary treatment setting. *BMC Cancer*, 22(1).
- Hosonaga, M., Saya, H. ve Arima, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying brain metastasis of breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*.
- Huisman, T. A. G. M. (2009). Tumor-like lesions of the brain. *Cancer Imaging*.
- Hwang, J. H., Yoo, H. J., Lim, M. C., Seo, S.-S., Kang, S., Kim, J.-Y. ve Park, S.-Y. (2013). Brain metastasis in patients with uterine cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(1), 287-291.
- Kasakura, Y., Fujii, M., Mochizuki, F., Suzuki, T. ve Takahashi, T. (2000). Clinicopathological study of brain metastasis in gastric cancer patients. *Surgery Today*, 30(6), 485-490.
- Kawabe, T., Phi, J. H., Yamamoto, M., Kim, D. G., Barfod, B. E. ve Urakawa, Y. (2012). Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Progress in neurological surgery*, 25, 148-155.
- Kayahan Ulu, E. M., Ozturk, B., Atalay, K., Okumus, I. B., Erdem, D., Gul, M. K. ve Terzi, O. (2021). Diffusion-weighted MRI of metastatic brain tumors: relation of diffusion parameters with histologic type. *Turkish Neurosurgery*.
- Kırık, A., Cansever, T. ve Erdoğan, E. (2008). Beyin Metastazlarının Cerrahi Tedavisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 18(3), 162-172.
- Kindt, G. W. (1964). The Pattern of Location of Cerebral Metastatic Tumors. *Journal of Neurosurgery*, 21(1), 54-57.
- Klos, K. J. ve O'Neill, B. P. (2004). Brain Metastases. *Neurologist*.
- Koehler, P. J. (1995). Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anti-Cancer Drugs*, 6(1), 19-33.

- Korfalı, E. ve Zileli, M. (Ed.). (2010). *Temel Nöroşirürji* (C. 2). Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği. ss:1117-1131
- Kotecha, R., Gondi, V., Ahluwalia, M. S., Brastianos, P. K. ve Mehta, M. P. (2018). Recent advances in managing brain metastasis *F1000Research*.
- Koyama, H., Ohno, Y., Nishio, M., Takenaka, D., Yoshikawa, T., Matsumoto, S., Seki, S., Maniwa, Y., Ito, T., Nishimura, Y., & Sugimura, K. (2014). Diffusion-weighted imaging vs STIR turbo SE imaging: capability for quantitative differentiation of small-cell lung cancer from non-small-cell lung cancer. *The British journal of radiology*, *87*(1038), 20130307.
- Kralik, S. F., Kamer, A. P. ve Ho, C. Y. (2015). Diagnostic imaging of intracranial metastasis. *Current Problems in Cancer*, *39*(2), 99-112.
- Labidi, S. I., Bachelot, T., Ray-Coquard, I., Mosbah, K., Treilleux, I., Fayette, J., Guastalla, J.-P. (2009). Bevacizumab and Paclitaxel for Breast Cancer Patients with Central Nervous System Metastases: A Case Series. *Clinical Breast Cancer*, *9*(2), 118-121.
- Lagerwaard, F. J., Levendag, P. C., Nowak, P. J., Eijkenboom, W. M., Hanssens, P. E. ve Schmitz, P. I. (1999). Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, *43*(4), 795-803
- Laigle-Donadey, F., Taillibert, S., Mokhtari, K., Hildebrand, J. ve Delattre, J.-Y. (2005). Dural metastases. *Journal of neuro-oncology*, *75*(1), 57-61.
- Lamba, N., Muskens, I. S., DiRisio, A. C., Meijer, L., Briceno, V., Edrees, H., Broekman, M. L. (2017). Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: A systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology*.
- Lamba, N., Wen, P. Y. ve Aizer, A. A. (2021). Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease. *Neuro-Oncology*. Oxford University Press.
- Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E. ve Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, *161*(2), 401-7.
- Lee, S. K. (2012). Diffusion Tensor and Perfusion Imaging of Brain Tumors in High-Field MR Imaging. *Neuroimaging Clinics of North America*.
- Liu, K., Ma, Z. ve Feng, L. (2018). Apparent diffusion coefficient as an effective index for the therapeutic efficiency of brain chemoradiotherapy for brain metastases from lung cancer. *BMC Medical Imaging*, *18*(1), 30.
- Liu, Z., Lei, B., Zheng, M., Li, Z., Huang, S. ve Deng, Y. (2017). Prognostic factors in patients treated with surgery for brain metastases: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *International Journal of Surgery*, *44*, 204-209.
- Lonser, R. R., Song, D. K., Klapper, J., Hagan, M., Auh, S., Kerr, P. B., Rosenberg, S. A. (2011). Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *115*(1), 30-36.
- Lu-Emerson, C., & Eichler, A. F. (2012). Brain metastases. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, *18*(2), 295-311.
- Lynam, L. M., Lyons, M. K., Drazkowski, J. F., Sirven, J. I., Noe, K. H., Zimmerman, R. S. ve Wilkens, J. A. (2007). Frequency of seizures in

- patients with newly diagnosed brain tumors: A retrospective review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 109(7), 634-638.
- Marcou, Y., Lindquist, C., Adams, C., Retsas, S., Plowman, P. N., Bartholomew, S., Hospital, R. (t.y.). *What is the Optimal Therapy of Brain Metastases?*
- Martin, A. M., Cagney, D. N., Catalano, P. J., Warren, L. E., Bellon, J. R., Punglia, R. S., Aizer, A. A. (2017). Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: A population-based study. *JAMA Oncology*, 3(8), 1069-1077.
- Maschio, M., Sperati, F., Dinapoli, L., Vidiri, A., Fabi, A., Pace, A., Cantelmi, T. (2014). Weight of epilepsy in brain tumor patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 118(2), 385-393.
- Matzenauer, M., Vrana, D. ve Melichar, B. (2016). Treatment of brain metastases. *Biomedical Papers*, 160(4), 484-490.
- Mongan, J. P., Fadul, C. E., Cole, B. F., Zaki, B. I., Suriawinata, A. A., Ripple, G. H., Pipas, J. M. (2009). Brain metastases from colorectal cancer: Risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clinical Colorectal Cancer*, 8(2), 100-105.
- Monsour, M. A., Kelly, P. D. ve Chambless, L. B. (2020). Antiepileptic Drugs in the Management of Cerebral Metastases. *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders.
- Moravan, M. J., Fecci, P. E., Anders, C. K., Clarke, J. M., Salama, A. K. S., Adamson, J. D., Kirkpatrick, J. P. (2020). Current multidisciplinary management of brain metastases. *Cancer*, 126(7), 1390-1406.
- Mut, M. (2012). Surgical treatment of brain metastasis: A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*.
- Nadal Desbarats, L., Herlidou, S., de Marco, G., Gondry-Jouet, C., Le Gars, D., Deramond, H. ve Idy-Peretti, I. (2003). Differential MRI diagnosis between brain abscesses and necrotic or cystic brain tumors using the apparent diffusion coefficient and normalized diffusion-weighted images. *Magnetic resonance imaging*, 21(6), 645-50.
- Nayak, L., Lee, E. Q. ve Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Current Oncology Reports*, 14(1), 48-54.
- Newton, H. B. (1999). Neurologic complications of systemic cancer. *American family physician*, 59(4), 878-86.
- Noh, T. ve Walbert, T. (2018). Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handbook of Clinical Neurology* içinde (C. 149, ss. 75-88).
- Nolan, C. ve Deangelis, L. M. (2018). Overview of metastatic disease of the central nervous system. *Handbook of Clinical Neurology* içinde (C. 149, ss. 3-23).
- Nugent, J. L., Bunn, P. A., Matthews, M. J., Ihde, D. C., Cohen, M. H., Gazdar, A. ve Minna, J. D. (1979). CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*, 44(5), 1885-93.
- Nunno, A., Johnson, M. D., Wu, G. ve Li, Y. M. (2018). Metastatic prostate cancer mimicking a subdural hematoma: A case report and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 55, 109-112.

- Ostrom, Q. T., Wright, C. H. ve Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Brain metastases: epidemiology. *Handbook of Clinical Neurology* içinde (C. 149, ss. 27-42).
- Paek, S. H., Audu, P. B., Sperling, M. R., Cho, J. ve Andrews, D. W. (2005). Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*, 56(5), 1021-34; discussion 1021-34.
- Paget, S. (1989). The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer metastasis reviews*, 8(2), 98-101.
- Pakneshan, S., Safarpour, D., Tavassoli, F. ve Jabbari, B. (2014). Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review. *Journal of Neuro-Oncology*, 119(1), 1-6.
- Peereboom, D. M. (2005). Chemotherapy in brain metastases. *Neurosurgery*.
- Pope, W. B. (2018). Brain metastases: neuroimaging. *Handbook of Clinical Neurology* içinde (C. 149, ss. 89-112).
- Posner, J. B. ve Chernik, N. L. (1978). Intracranial metastases from systemic cancer. *Advances in neurology*, 19, 579-92.
- Price, S. J., Burnet, N. G., Donovan, T., Green, H. A. L., Peña, A., Antoun, N. M., Gillard, J. H. (2003). Diffusion Tensor Imaging of Brain Tumours at 3T: A Potential Tool for Assessing White Matter Tract Invasion? *Clinical Radiology*, 58(6), 455-462.
- Quattrocchi, C. C., Errante, Y., Gaudino, C., Mallio, C. A., Giona, A., Santini, D., Zobel, B. B. (2012). Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 110(1), 79-87.
- Reyhanoglu G, Tadi P. (2023). Etoposide In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls. Şuradan erişildi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557864/>
- Rishi, A. ve Yu, H. H. M. (2020). Current Treatment of Melanoma Brain Metastasis. *Current Treatment Options in Oncology*.
- Rostami, R., Mittal, S., Rostami, P., Tavassoli, F. ve Jabbari, B. (2016). Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *Journal of Neuro-Oncology*.
- Rotta, J. M., Rodrigues, D. B., Diniz, J. M., Medeiros de Abreu, B., Kamimura, F., Oliveira Sousa, U., Fernandes de Oliveira, M. (2018). Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site. *Revista da Associacao Medica Brasileira*, 64(8), 717-722.
- Ryken, T. C., McDermott, M., Robinson, P. D., Ammirati, M., Andrews, D. W., Asher, A. L., Kalkanis, S. N. (2010). The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*, 96(1), 103-114.
- Saha, A., Ghosh, S. K., Roy, C., Choudhury, K. B., Chakrabarty, B. ve Sarkar, R. (2013). Demographic and clinical profile of patients with brain metastases: A retrospective study. *Asian journal of neurosurgery*, 8(3), 157-61.

- Salvati, M., Tropeano, M. P., Maiola, V., Lavallo, L., Brogna, C., Colonnese, C., D'Elia, A. (2018). Multiple brain metastases: a surgical series and neurosurgical perspective. *Neurological Sciences*, 39(4), 671-677.
- Sampson, J. H., Carter, J. H., Friedman, A. H. ve Seigler, H. F. (1998). Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *Journal of Neurosurgery*, 88(1), 11-20.
- Sankey, E. W., Tsvankin, V., Grabowski, M. M., Nayar, G., Batich, K. A., Risman, A., Fecci, P. E. (2019). Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer Medicine*.
- Sarıca, C., Özen, A., Oğur, T., Öztürk, G. ve Egemen, E. (2018). Laser ve Nöroşirürji'de Laser Kullanımı. *Türk Nöroşir Dergisi*, 28(3), 328-339.
- Sartor, K. (1999). MR imaging of the brain: tumors. *European Radiology*, 9(6), 1047-1054.
- Schackert, G., Lindner, C., Petschke, S., Leimert, M. ve Kirsch, M. (2013). Retrospective study of 127 surgically treated patients with multiple brain metastases: indication, prognostic factors, and outcome. *Acta neurochirurgica*, 155(3), 379-87.
- Schipmann-Miletić, S., & Stummer, W. (2020). Image-Guided Brain Surgery. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 216, 813–841.
- Schouten, L. J., Rutten, J., Huvenceers, H. A. M. ve Twijnstra, A. (2002). Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*, 94(10), 2698-2705.
- Schödel, P., Jünger, S. T., Wittersheim, M., Reinhardt, H. C., Schmidt, N., Goldbrunner, R., Grau, S. (2020). Surgical resection of symptomatic brain metastases improves the clinical status and facilitates further treatment. *Cancer Medicine*, 9(20), 7503-7510.
- Seoane, J. ve De Mattos-Arruda, L. (2014). Brain metastasis: new opportunities to tackle therapeutic resistance. *Molecular oncology*, 8(6), 1120-31.
- Serizawa, T. (2009). Radiosurgery for metastatic brain tumors. *International Journal of Clinical Oncology*.
- Siegel, R. L., Sahar, L., Portier, K. M., Ward, E. M. ve Jemal, A. (2015). Cancer death rates in US congressional districts. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(5), 339-344.
- Sirven, J. I., Wingerchuk, D. M., Drazkowski, J. F., Lyons, M. K. ve Zimmerman, R. S. (2004). Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: A meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 79(12), 1489-1494.
- Sitter, B., Sjøbakk, T. E., Larsson, H. B. W. ve Kvistad, K. A. (2019). Klinisk MR-spektroskopi av hjernen. *Tidsskrift for Den norske legeförening*.
- Smirniotopoulos, J. G., Murphy, F. M., Rushing, E. J., Rees, J. H. ve Schroeder, J. W. (2007). Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges. *RadioGraphics*, 27(2), 525-551.
- Soon, Y. Y., Tham, I. W. K., Lim, K. H., Koh, W. Y. ve Lu, J. J. (2014). Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery

- alone for brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(9).
- Sperduto, P. W., Chao, S. T., Sneed, P. K., Luo, X., Suh, J., Roberge, D., Mehta, M. (2010). Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 77(3), 655-661.
- Stark, A. M., Stöhring, C., Hedderich, J., Held-Feindt, J. ve Mehdorn, H. M. (2011). Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(1), 34-38.
- Suh, C. H., Kim, H. S., Jung, S. C., Choi, C. G. ve Kim, S. J. (2018). Perfusion MRI as a diagnostic biomarker for differentiating glioma from brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*
- Suh, J. H., Kotecha, R., Chao, S. T., Ahluwalia, M. S., Sahgal, A. ve Chang, E. L. (2020). Current approaches to the management of brain metastases. *Nature Reviews Clinical Oncology*
- Takakura Ken. (1982). Metastatic tumors of the central nervous system. *Igaku-Shoin Medical Publishers*.
- Thompson, J. F., Williams, G. J. ve Hong, A. M. (2022). Radiation therapy for melanoma brain metastases: a systematic review. *Radiology and Oncology*. Sciendo.
- Toh, C. H., Wei, K. C., Chang, C. N., Ng, S. H., Wong, H. F. ve Lin, C. P. (2014). Differentiation of brain abscesses from glioblastomas and metastatic brain tumors: Comparisons of diagnostic performance of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR Imaging before and after mathematic contrast leakage correction. *PLoS ONE*, 9(10).
- Tremont-Lukats, I. W., Bobustuc, G., Lagos, G. K., Lolas, K., Kyritsis, A. P. ve Pudevalli, V. K. (2003). Brain metastasis from prostate carcinoma. *Cancer*, 98(2), 363-368.
- Umeda, S., Fujikawa, A. ve Tsuchiya, K. (2021). [Brain Abscess]. *No shinkei geka. Neurological surgery*, 49(2), 368-374.
- Usinskiene, J., Ulyte, A., Bjørnerud, A., Venius, J., Katsaros, V. K., Rynkeviciene, R., Aleknavicius, E. (2016). Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology*, 58(4), 339-350.
- Valiente, M., Ahluwalia, M. S., Boire, A., Brastianos, P. K., Goldberg, S. B., Lee, E. Q., Soffiatti, R. (2018). The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends in Cancer*. Cell Press.
- Wang, S., Kim, S. J., Poptani, H., Woo, J. H., Mohan, S., Jin, R., Kim, S. (2014). Diagnostic Utility of Diffusion Tensor Imaging in Differentiating Glioblastomas from Brain Metastases. *American Journal of Neuroradiology*, 35(5), 928-934.
- Wang, Y., Ye, F., Liang, Y. ve Yang, Q. (2021). Breast cancer brain metastasis: insight into molecular mechanisms and therapeutic strategies. *British Journal of Cancer*.

- Weinberg, B. D., Kuruva, M., Shim, H. ve Mullins, M. E. (2021). Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors. *Radiologic Clinics of North America*, 59(3), 349-362.
- Wen, P. Y. ve Marks, P. W. (2002). Medical management of patients with brain tumors. *Current Opinion in Oncology*, 14(3), 299-307.
- Winther, R. R., Vik-Mo, E. O., Yri, O. E., Aass, N., Kaasa, S., Skovlund, E., Hjermland, M. J. (2021). Surgery for brain metastases – real-world prognostic factors' association with survival. *Acta Oncologica*, 60(9), 1161-1168.
- Wroński, M., Arbit, E., Russo, P. ve Galicich, J. H. (1996). Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology*, 47(2), 187-193.
- Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J., Tsuchiya, K. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): A multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*, 15(4), 387-395.
- York, J. E., Stringer, J., Ajani, J. A., Wildrick, D. M. ve Gokaslan, Z. L. (1999). Gastric Cancer and Metastasis to the Brain. *Annals of Surgical Oncology*, 6(8), 771-776.
- Zhu, Y., Cui, Y., Zheng, X., Zhao, Y. ve Sun, G. (2022). Small-cell lung cancer brain metastasis: From molecular mechanisms to diagnosis and treatment. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*.