



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİYAL METASTAZLI TÜMÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. GÜRKAN BERİKOL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. EMEL AVCI**

MERSİN – 2014



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**İNTRAKRANİYAL METASTAZLI TÜMÖRLERİN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**Dr. GÜRKAN BERİKOL
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. EMEL AVCI**

MERSİN – 2014

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yol gösterici olup, göstermiŐ olduğu hoŐgörüleri için değerli hocalarım, Prof. Dr. Celal BAĞDATOĞLU, Doç. Dr. Ahmet DAĞTEKİN ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali KARATAŐ ve tez danıŐmanım Prof. Dr. Emel AVCI'ya teŐekkür ederim.

Klinikde birlikte çalıŐtıđımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemŐire ve sağlık çalıŐanlarına, her zaman manevi desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim çok değerli aileme sonsuz teŐekkür ederim.

Dr. Gürkan BERİKOL

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
1. İNTRAKRANİYEL METASTAZLARIN TANIMI	9
1.1. EPİDEMİYOLOJİ	10
1.2. FİZYOPATOLOJİ	15
1.3. NÖRORADYOLOJİ	17
2. İNTRAKRANİYEL METASTAZLARIN KLİNİĞİ	
2.1. TANI	21
2.2. SEMPTOM VE BULGULAR	22
2.3. TEDAVİ	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER	
1. ÇALIŞMA DİZAYNI	28
2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
BULGULAR	29
OLGULAR	36
TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	57
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	68
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	70
TABLolar DİZİNİ	72

ÖZET

Çalışmamızda intrakranial metastaz saptanan olgularda klinik ve görüntüleme bulgularının sağkalıma etkisinin incelenmesi amaçlandı. Verileri eksik ve görüntü kalitesi yetersiz olan 14 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 66 olgu dahil edildi.

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi 7,6 ay olarak bulundu. Olguların arasında sırasıyla 29 (%43,9) akciğer kanseri, 6 (%9,2) malign melanoma, 5 (%7,5) gastrointestinal sistem tümörleri, 4 (%6,1) lenfoma, 10 (%15,2) diğer (renal hücreli ca, testis ca, over ca, mesane ca) tümörler mevcuttu. Olguların 3'ünde(%4,5) primeri bilinmeyen kanserin yaptığı metastaz saptandı. Tüm olguların yaş aralığı 3-81, yaş ortalaması 57 olarak bulundu. Hastaların sağkalımları açısından akciğer ve akciğer dışı kanserler karşılaştırıldığında, metastatik akciğer kanseri ile ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,449$). Metastaz sayısı açısından akciğer kanserinin tek yada multiple olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,506$). Tanı alma zamanı açısından akciğer ve diğer kanserler arasında metakron tümörlerde ortalama yaşam süresi 8,2 ay, senkron tümörlerde ortalama yaşam süresi 6,3 ay olduğu saptandı. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ortalama yaşam süresinin 8,7 ay, cerrahi tedavi uygulanmayan olgularda bu süre 5,6 ay olduğu saptandı.

Multiple metastazların ortalama yaşam süreleri 6,1 ay, soliter metastazların ise 8,4 ay olarak saptandı. Ortalama yaşam süresi açısından, klinik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,042$). Kronik hastalıkları olanların, olmayanlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p=0,185$).

Hastanın nörolojik durumu, tedavi çeşidi gibi faktörler ortalama yaşam süresini etkileyebilmesine karşın, intrakranial metastazlı olguların büyük çoğunluğunda ortalama yaşam süresi düşük tespit edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Metastatik beyin tümörleri, kanser, sağkalım, cerrahi tedavi

ABSTRACT

In our study, it is aimed to analyze the effects of the clinical and imaging findings on survival of the patients with intracranial metastasis. Fourteen patients with missing data and insufficient image quality are excluded from the study. Sixty-six patients were included.

In our study, the median survival time was 5 months. Among the patients; 29(43,9%) with lung cancer, 6(9,2%) with malignant melanoma, 5(7,5%) with gastrointestinal tumors, 4(6,1%) with lymphoma, 10(15,2 %) with other (renal cell ca, testis, ovary ca) were existing respectively. In 3(4,5) of the patients, metastasis from unknown primary tumour was detected. With a range of 3-81, the average age was 57. In terms of the survival of patients, comparing pulmonary and extrapulmonary cancers, there was no statistically significant association between average life span and metastatic lung cancer ($p = 0,449$). In terms of number of metastasis of lung cancer, single or multiple metastasis had no statistically significant correlation ($p = 0,506$). In terms of time at diagnosis of lung and other cancers, average life span of metachronous tumours were 8,2 months, synchron tumours were 6,3 months. The average life span of patients undergone surgery was detected as 8,7 months and non surgery patients were 5.6 months.

Average life span were detected 6,1 months in multiple metastasis, and 8.4 months in solitary metastasis. Clinical findings had a statistically significant difference in terms of survival($p = 0,042$). There was no statistically significant difference between the patients with comorbid diseases and the others ($p = 0,185$).

Factors such as the patient's neurological status, type of treatment can effect survival, but average life span are detected low in the majority of cases of intracranial metastasis.

Key words: Metastatic brain tumours, cancer, survival, surgical treatment

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalıklarında, beyin metastazı sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Erişkinde beyin metastazları en sık rastlanan intrakranial tümörlerdir ve primer beyin tümörlerine göre sıklığı on kat daha fazladır¹. Sistemik ve lokal tedavilerdeki gelişmeler sonucu kanser hastalarında sağkalımın uzaması nedeniyle intrakranial metastazların görülme sıklığı artmıştır². Yetişkinlerde, beyin metastazları sıklıkla akciğerin primer tümörleri (%40-50), meme karsinomu (%15-%25), malign melanom (%5-%20), renal ve gastrointestinal sistem karsinomlarından (%4-%6) kaynaklanır³. İntrakranial metastazlar beyin parankimine, kranial sinirlere, dural sinüsler dahil olmak üzere damarlara, duraya, leptomeninkse ve kraniuma yayılabilmektedir. İntrakranial metastazların arteriyel beslenme alanlarının kesişim bölgeleri olan watershed alanlarına yerleşme yatkınlığı vardır. Özellikle orta ve arka serebral arterlerin karıştığı bölgelerle ön ve orta serebral arterlerin beslenmesinin karıştığı bölgelere daha sık yerleşirler. Aynı zamanda komşuluk yoluyla meninkslere veya kafa tabanına yerleşebilirler²¹. Bu tip yayılım daha çok kemik yayılımına yatkınlık gösteren prostat veya meme kanserlerinde görülür. Batson pleksus yoluyla; gastrointestinal sistem, mesane, böbrek ve uterusu yerleşen retroperitoneal tümörler sıklıkla arka çukur metastazı yaparlar.

Metastatik beyin tümörlerinde tanı amacı ile bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emission tomografi (PET) kullanılmaktadır. Kontrastlı MRG en değerli tanı yöntemidir.

Beyin metastazlarının tedavisinde; cerrahi, radyocerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve kortikoterapi kullanılmaktadır. Tedavide amaç sağkalımı ve hayat kalitesini artırmaya yöneliktir. Kötü prognozlu, sistemik hastalığı kontrol altında olmayan uygun olgularda tüm beyin ışınlanması tercih edilirken, sistemik hastalığı kontrol altında ve iyi prognozlu olgularda kombine tedaviler tercih edilmektedir.

Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğinde 2009-2013 tarihleri arasında beyin metastazı tanısı alan 66 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kanser hastalarında morbitide ve mortalitenin en önemli kaynağının intrakranial metastazların olduğunu ilk defa 1898 yılında Bucholz tanımlamıştır⁴. Kanser hastalarında %20-40 oranında beyin metastazı gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 170000 yeni intrakranial metastaz hastası tespit edilmektedir⁵. İntrakranial metastazlara akciğer, meme, malign melanoma, böbrek, gastrointestinal sistem ve primeri bilinmeyen maligniteler neden olurlar⁶. En sık semptomlar baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, ataksi, duyu ve motor kayıplardır. Tedavide cerrahi, radyocerrahi, kortikosteroid, radyoterapi ve kemoterapi kullanılmaktadır. Semptomların hafifletilmesi tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Coutard ilk kez 1934 yılında radyoterapide fraksiyonasyon uygulamasını ortaya koydu ve günümüz fraksiyonasyonunun temellerini atmıştır⁵. Radyocerrahinin gelişimi; 1951 yılında Leksell'in temel tekniği ortaya koyması ile başlamıştır. Leksell sonraki yıllarda Larsson ile beyin malignitelerinin tedavisi için proton temelli stereotaktik radyocerrahi (SRC) sistemini geliştirmiştir^{7,8}. Opere edilebilir beyin metastazı olan ve sistemik hastalığı kontrol altında olan vakalarda , tedavi seçenekleri cerrahi sonrası tüm beyin ışınlanması veya stereotaktik radyocerrahi ile birlikte tüm beyin ışınlanması veya tek başına stereotaktik radyocerrahidir. Proton kullanımı pahalı ve pratik olmadığı için Leksell, gammaknife tekniğini geliştirmiştir. Cobalt-60'ın radyasyon kaynağı olarak kullanılmasıyla 1967 yılında ilk gammaknife cihazı kullanıma girmiştir. Kolay kullanımı nedeniyle proton temelli sisteme göre daha fazla tercih edilen yöntem olmuştur⁹. Gammaknife tedavisinin hızlı, basit ve non-invaziv olması avantaj sağlamaktadır. Pahalı olması, 5-10 yıl için de tekrar uygulamasının gerekliliği ve fraksiyonasyonun zorluğu ise dezavantajlarıdır¹⁰. Lineer akseleratör radyocerrahi ise; yüksek enerjili foton yayan lineer akseleratörlerin (Linak) kullanıldığı ve radyoterapi merkezlerinin standart uygulama yöntemlerinden biridir. Gammaknife radyocerrahiye alternatif bir yöntemdir. Günümüzde nöroşirürjikal müdahalelerde linak'ın, gammaknife'a oranla daha fazla kullanılmasının nedeni, daha ucuz olması ve standart linaklarda sadece minör modifikasyonlar gerektirmesidir¹¹. Ancak daha uzun tedavi süresine ihtiyaç duyulmaktadır. Radyocerrahi ile metastatik intrakranial

tümörlerde % 85-96 gibi tümör kontrolü ve küçülme oranları bildirilmektedir ¹². Cerrahi sonrası RT uygulanmış hastalara, sistemik kemoterapi de eklenmektedir. Cerrahi ile birlikte RT kombinasyonu uygulanan intrakranial metastazlı hastalar ile tek başına cerrahi uygulanan olgular karşılaştırılmış ve cerrahi ile RT tedavisi alan hastalarda rekürenslerde ve nörolojik sebeplere bağlı ölümlerde anlamlı azalma ve rekürrense kadar geçen sürede anlamlı artış sağlanmıştır¹³.

1. İNTRAKRANİAL METASTAZLARIN TANIMI

1.1.EPİDEMİYOLOJİ

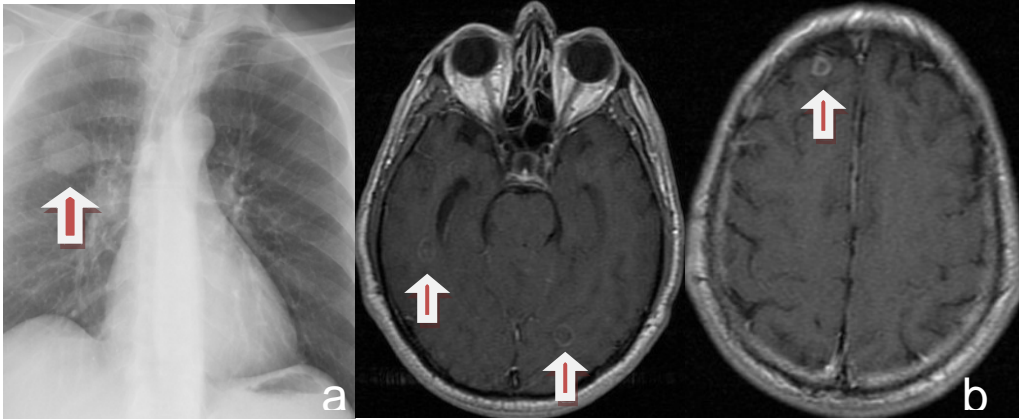
İntrakranial metastazlar kraniyum, beyin parankimi, dura, leptomeninks ve daha az sıklıkla pituiter, pineal bez ve koroid pleksusda görülebilmektedir. En sık intrakranial metastatik bölge beyin parankimidir. National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) tarafından 1973-1974 yılları arasında yürütülen ulusal anket sonucu sekonder intrakranial metastazlar için 8.3/100.000 insidans oranı tahmin edilmiştir¹⁴. İskoçya'da 1989-1990 yılları arasında yürütülen populasyon çalışmasında yıllık insidans oranı 14.3/100.000 olarak bulunmuştur¹⁵. Erkekler kadınlardan daha fazla beyin metastazına sahip olmakta, bu da büyük olasılıkla primer akciğer tümörünün erkeklerde daha yüksek insidansa sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Barnholtz-Sloan ve arkadaşlarının 1973-2001 yılları arasında yaptıkları çalışmada 16.210 kanserli hastada beyin metastazı %9.6 oranında bulunmuştur^{14,16}. Posner ve Chernik'in yaptığı, kanserden ölen 2000'den fazla hastanın otopsi serilerinde beyin parankimal metastaz oranı ise %15 olarak bulunmuştur¹⁷. Takakura ve arkadaşlarının 3359 olguyu içeren otopsi serisinde intrakranial metastaz oranı %26 olarak rapor edilmiş, parankimal metastaz oranı ise %17 olarak bulunmuştur¹⁸. Otopsi çalışmalarındaki beyin metastazlarının toplam sıklığı, populasyon çalışmalarından daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Tek bir beyin metastazı, aktif primer tümör varlığında sadece bir beyin lezyonu ve beyin dışında diğer metastazı tanımlar. Soliter beyin metastazı, kontrollü primer tümörle birlikte başka yerde metastaz olmaksızın tek bir beyin lezyonunun varlığını göstermektedir¹⁹. Posner ve Chernik'in otopsi serilerinde, tüm beyin metastazlarının %47'si tek olarak görülmüştür. Yeni beyin metastazı tanı almış 309 hastadan oluşan retrospektif seride, %45.6 soliter beyin metastazı, %26.5 tek bir beyin metastazı, geri kalanı 2 yada daha fazla beyin metastazı gösterilmiştir^{17,20}. Genel olarak, akciğer ve melanomlar multiple beyin metastazı yaparken, meme, renal ve kolorektal kanserler tek beyin metastazı yaparlar²¹.

Beyin metastatik tümörlerin %67-80'ni akciğer, meme ve malign melanom metastazları tarafından oluşturulur^{15,19-21}. Beyin metastazı bulunan yaklaşık

%60-80 hastada sıklıkla senkronize sistemik metastaz görülmektedir. Bu durum akciğer metastazlarında daha sık görülmektedir^{15,22}.

Akciğer kanseri özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), beyin metastazı geliştiren en sık tümördür. Adenokarsinomlar beyin metastazlı tüm KHDAK'ların %50'den fazlasından sorumludur. Geniş serilerde yapılan araştırmalarda KHDAK'lerin, beyin metastazı geliştirme risk faktörleri arasında, genç yaş, geniş tümör alanı, lenfovasküler aralığa yayılım, hiler lenf nodu ilişkisi bulunmuştur²³. Primeri akciğer kanseri olan kadın ve erkek hastalar karşılaştırılmış ve kadın hastalarda beyin metastazı oranının daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir^{16,24}. Beyin metastazı tek olduğunda, akciğer lezyonlarının sıklıkla periferik yada apikal yerleşimli olduğu rapor edilmiştir²⁵. Son çalışmalar ise tümörün kaynağının lobar alanı ve beyin metastazı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir²⁶. Ayrıca küçük hücreli akciğer kanserlerinin (KHAK) %15-20'si intrakranial metastaz yapmaktadır¹⁹.

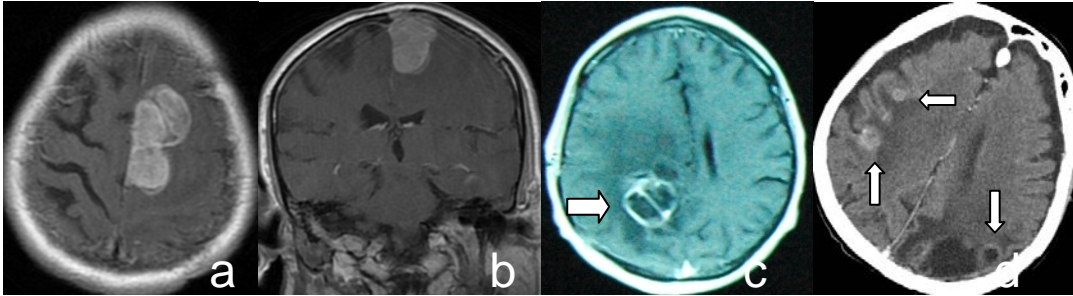


Resim1: Akciğer adenokarsinomu, **a)** Direk PA akciğer grafisi; sağ akciğerde yaklaşık 3x3 cm boyutlarında kitle, **b)** T1 kontrastlı axial MRG; yaklaşık boyutları 1x1 cm olan, ovoid şekilli, heterojen kontrastlanan, santrali nekrotik multiple metastatik tümör görünümleri.

Meme kanseri %5 oranında beyine metastaz yapar²⁷. Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta beyine metastaz yapan kanserdir. Ayrıca leptomeningeal metastaz yapan en sık solid tümördür. Son çalışmalar meme kanserinin neden olduğu beyin metastazı insidansının arttığını göstermiştir²⁷. Tüm meme kanserlerinin %25'i beyin metastazı gelişiminde bağımsız prognostik faktör olan HER-2 amplifikasyonu geliştirmektedir²⁸. Bunun

sonucunda hücrelerin malign transformasyonu meydana gelmektedir. Trastuzumab, HER-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Trastuzumab, antikor bağımlı hücresel sitotoksositeye, HER-2 down regülasyonuna, hücre siklusu G1 fazında durmasına neden olarak apoptozu uyarır ve immün sistemi aktive ederler. İtalyan kanser kayıtlarının baz alındığı bir çalışmada, transtuzumab alan HER-2 pozitif meme kanserli hastaların %10.5'unda beyin metastazı saptanmıştır. HER-2 pozitif olup transtuzumab almamış hastaların sadece %1.6'sında beyin metastazı gelişmiştir²⁹. Trastuzumab ile sistemik hastalık kontrol edilmesiyle, sağkalım süresi artmakta ve bundan dolayı beyin metastazı görülme sıklığı artmaktadır.

Melanomlar, tüm beyin metastazlarının %6-11'ni oluşturur ve beyin metastazlarının en sık üçüncü nedenidir. Melanom metastazları diğer beyin metastazlarındaki gri beyaz cevher bileşkesinin aksine kortekste yerleşmeye eğilimlidir. Multiple beyin metastazları melanomlarda daha sık görülmektedir^{19,30}. Baş, boyun, deri melanomları daha fazla beyin metastazı geliştirme eğilimindedir. Melanomdan kaynaklanan beyin metastazlarında %40 oranında hemoraji gelişebildiği gösterilmiştir³¹.



Resim2: Primeri malign melanom olan serebral metastaz yapan farklı olgular; Serebral MRG **a)** Kontraslı axial kesit, **b)** Kontraslı koronal kesit; a ve b kesitler aynı olgunun görüntüleridir. Sol parietal bölgede, orta hat komşuluğunda, yaklaşık 6x3 cm boyutlarında, yoğun kontrast tutan, etrafı ödemli kitle görülmekte, **c)** Sağ geri parietal bölgede 3x2 cm boyutlarında, periferik kontrastlanan, santrali nekrotik, etrafı ödemli kitle, **d)** Kontraslı axial BBT; bilateral parietal bölgede en büyüğü 1,5x1 cm boyutlarında olan, heterojen kontrast tutan multiple metastatik kitleler görülmekte.

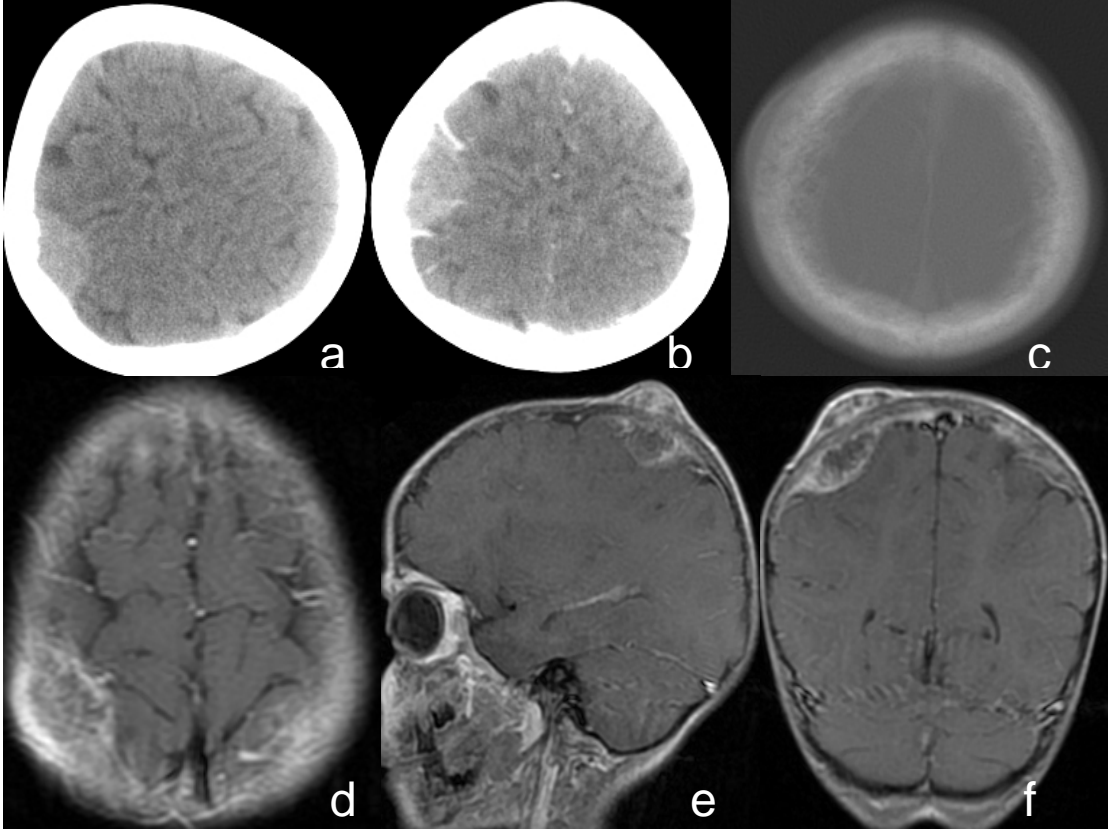
Renal hücreli kanserler %6 oranında beyine metastaz yaparlar ve diğerlerinden farklı davranış göstermektedirler. İlk nefrektomi sonrası 10-20 yıla kadar rekürrens görülebilir ve bu da yaşam boyu takip anlamına gelmektedir¹⁹.

Renal hücreli kanserden kaynaklanan beyin metastazları çoğunlukla metakron görülmektedir. Miyao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 13 yıllık takiplerinde rekürrens hastalığa sahip hastaların %13'ünde beyin metastazı gösterilmiştir³².

Kolon kanserlerinin yaklaşık %3'ü beyin metastazı geliştirmektedir. Kolorektal kanser gastrointestinal tümörler içinde en sık beyin metastazı geliştiren kanserlerdir. Daha az sıklıkla özofageal, gastrik, ince bağırsak ve pankreatik karsinomlar görülür³³. Bu tümörler daha sık supratentorial bölgeye metastaz yapmasına rağmen, bir çalışmada kolorektal kanserlerin %23'ünde izole serebellar metastaz görüldüğü ortaya konmuştur³³. Başka bir çalışmada serebellar metastazların %31'inin gastrointestinal sistem tümörlerinden kaynaklandığını gösterilmiştir³⁴.

Beyin metastazlı hastaların yaklaşık %2-14'ü kanser tanısı almamıştır¹⁹. Sıklıkla nörolojik muayene ve görüntüleme biçiminde geniş değerlendirmeye rağmen, kaynak bilinmemektedir. Beyin metastazlı 181 hastalık seride, hastaların %28'i yapılan tüm klinik ve radyolojik çalışmalara rağmen tanı konulamamış ve yapılan otopsi çalışmalarında ise %5'ine tanı konulamamıştır³⁵.

Çocuklarda intrakranial metastaza daha sık yol açan primer kanserler; lösemi ve lenfomadır. Osteojenik sarkoma ve rabdomyosarkoma 15 yaş altı çocuklarda solid metastaz yapma eğilimindeki tümörlerdir³⁶. Germ hücreli tümör metastazları, 15-21 yaş arası daha fazla görülmektedir³⁶. Bouffet ve arkadaşları tarafından solid tümörlü 486 çocukta yapılan bir çalışmada insidans %2.5 olarak bulunmuş, en sık ilişkilendirilen tümörler Ewing Sarkomu, osteojenik sarkom ve nöroblastomdur³⁷.



Resim3: 16 yaşında çocuk hasta, serebral metastaz yapan, primeri nöroblastom olan olgu **a)** BBT kontrastsız axial kesit, **b)** BBT kontrastlı axial kesit, **c)** BBT kontrastlı kemik pencere; Sağ parietal bölge posterolateral yerleşimli, kontrastsız kesitlerde hiperdens, kontrast sonrası belirgin kontrast tutulumu gösteren düzgün sınırlı komşu kalvaryumu erode eden kitle görülmektedir, **d)** Kontrastlı axial serebral MRG, **e)** Kontrastlı sagittal serebral MRG, **f)** Kontrastlı koronal serebral MRG; sağ parietal mesafede yaklaşık 4x2.5 cm boyutunda kitlesel lezyon ve kalvaryumu destrükte edip, kalvaryum komşuluğundaki skalbe doğru uzandığı görülmekte. Kitlesel lezyon komşuluğundaki duranın hafif kalınlaştığı ve kontrast fikse ettiği görülmektedir.

1.2. FİZYOPATOLOJİ

Beyin metastazlarında en sık görülen yayılma mekanizması genellikle arteriel dolaşım ile olan hematogen yayılımdır. Metastazlar arteriyel sulama alanlarının kesişme bölgelerindeki (watershed area) gri-beyaz cevher bileşiminde subkortikal yerleşirler. Tümör hücreleri bu alanda çapı daralan arteriyoller de takılarak invazyona başlarlar. İntrakranial metastatik tümörlerin yerleşim yeri kan beslenme oranına göre değişim göstermektedir. Metastazların %80'ini beyine, % 15'inin serebelluma ve %5'inin de beyin sapına yerleştiği bilinmektedir²¹. En sık parietal bölge ikinci sıklıkta frontal bölge tutulumu yaparlar. Çevre beyin dokusuna 5 mm den fazla olmayan ışınal infiltrasyon alanları içerebilirler³⁹. Arteriyel beslenme alanlarının kesişim bölgeleri olan watershed alanlarında özellikle orta ve posterior serebral arterlerinin karıştığı bölgelerde daha sık görülür. Metastatik tümörler %50-65 multiple kitleler halinde görülürler. İntrakranial metastazların 2/3 lük kısmı parenkim içerisinde, 1/3 lük kısmı ise ekstradural ve subdural yerleşimlidir³⁸.

Bir tümör hücrelerinin klinik olarak belirgin bir beyin metastazı yapabilmesi için öncelikle primer tümör içinde hücrenin bölünüp büyümesi gerekmektedir. Sonrasında lokal dokuyu invaze etmeli, tümör hücresi kan damarına veya lenfatik kanallara girmeli, yavaşladığı mikrovasküler durağa kadar yaşamını devam ettirmeli ve hücre hedef dokuyu invaze etmelidir. Metastaz yaptığı yerde kanser hücresi çoğalabilmelidir. Ekstrasellüler matriksin bütünlüğü mitogeneze engel olan önemli bir bariyerdir. Hücrenin migrasyonu ve invazyonu için proteolitik olarak yıkılması gereklidir. Proteolizis aktivatörleri ve inhibitörleri bir denge halindedir. Aktif plazmin proteoliziste önemli rol oynar. u-PA, u-PA-R ve PAI-1 plazminin aktivasyonunda ve metastazın kolaylaşmasında rol alan önemli moleküllerdir. Ayrıca matriks metalloproteinazları kollajen, laminin, elastin, proteoglikan ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımında rol oynayan yapılardır. Metalloproteinazlar ayrıca yara iyileşmesi, dokunun yeniden yapılandırılması ve inflamatuvar hastalıklarda da etkindirler. Bu moleküllerin invazif tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edildikleri gösterilmiştir⁴⁰. Otokrin motilite faktörü ve parakrin mitojenik sitokinler hücre yüzey reseptörüne bağlanarak hücre migrasyonunu uyarır. Otokrin motilite

faktörünün özellikle akciğer adenokarsinomlarında ortaya çıkan lenf nodu metastazıyla ilgili olduğu gösterilmiştir⁴¹. Endotelial selektinler (E-selektin), hücrelerin transmembran proteinleridir. E-selektinler, tümör hücrelerinin endotele bağlanmasını sağlamaktadırlar⁴². Ayrıca integrinlerin ekstrasellüler matriks proteinlerinden RGD dizilerine yapışması, dolaşımdaki tümör hücrelerinin endotelial adezyonuna neden olmaktadır. Tümör hücresi, 1-2 mm³ büyüklüğe kadar difüzyon ile beslenebilir. Bunun üzerindeki boyutlarda anjiogenezis ile tümör vaskülarizasyonu zorunludur. Anjiogenezis için öncelikle endotelial hücre proliferasyonu, migrasyon ve konak stromasına penetrasyon gereklidir⁴³. Endotelial en güçlü mitojen, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Bunun malign solid tümörler tarafından salgılandığı ve hastaların prognozunda negatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir⁴⁴. Yapılan in vitro çalışmalarda, malign hücrelerde, trombositlerden türeyen büyüme faktörü (PDGF), bazal fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), tümör nekroz faktörü, transforme edici büyüme faktörü, interlökin-1 ve VI'nın vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir⁴⁵. Bir başka tanımlanmış anjiogenezis faktörü ise anjiogenindir. HT-29 insan kolon adenokarsinomlarında izole edilmiş anjiogenik faktördür. Aktin-anjiogenin kompleksinin doku plazminojen aktivatörü ile plazmin yapımını hızlandırarak bazal membran lizisine ve anjiogenezisin başlamasına yol açtığı düşünülmektedir. Anjiogeninin, anjiogenezisteki diğer bir önemli etkisi proliferasyon olan endotel hücrelerinin adhezyonunu artırmasıdır⁴⁶. Metastatik melanomanın deneysel modellerinde, parankim invazyonunda, nerve growth factor (NGF) oranında 7,9 kat artış olduğu saptanmıştır. NGF oranındaki artış ile tümör hücre invazyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Kanser hücreleri; doku belirteçleri, fibrinojen, fibrin ve trombinin bağlayarak dolaşımı yavaşlatır ve tümör nekroz faktör (TNF) salınımı artırır. TNF de endotel hücresinde E-selektin ve P-selektin salınımını tetikleyerek, tümör hücrelerin damar duvarına yapışmasına neden olurlar. Endotele yapışıp birleşen bu hücrelerin ekstrasvazasyonu, genelde lokal proinflatuar veya hipoksik bölgelerde gerçekleşir. Genelde hücrelerin embriyolojik olarak aynı orijinden kaynaklandığı organlara metastaz yaptığı düşünülmektedir. Buna örnek olarak nöral krestten kaynaklanan melanomların metastaz yaparken leptomeninksini tercih etmesi gösterilebilir.

Dolaşımdaki kanser hücreleri yüzeysel yapışma molekülleri içermezler. Bundan dolayı 24 saat içinde dolaşıma karışan kanser hücrelerinin ancak %1,5'ü bölümü canlı kalabilmektedir^{47,50}.

Makroskopik olarak, metastatik lezyonlar genellikle keskin sınırlı olmakta, sferik kitleler sıklıkla çevre beyin parankimini infiltre etmemektedir. Fakat kitle etkisine bağlı ödeme neden olmaktadır. Çevre beyin parankimi yumuşaması göze çarpmaktadır ve bazen bu durum lezyon büyüklüğü ile orantısızdır. Özellikle büyük tümörler nekrotik merkezli olmaya eğilimlidir. Hemoraji sık değildir. Malign melanom, koryokarsinom ve renal hücreli karsinom metastazlarında hemoraji daha sık görülür^{49,50}. Sıklıkla akciğer ve meme metastazları kistik görülmektedir. Metastatik lezyonlar, adenokarsinom gibi müsin sekrete eden parlak mukoid görünüme sahip olabilmekle birlikte melanom gibi gri-siyah pigmente lezyonların karakteristik özelliklerini gösterebilmektedir.

Intrakranial metastatik tümörlerin çoğu çevre beyin zarından keskin olarak ayrılmaktadır. Çevre beyin dokularında seyrelme, neovaskularizasyon ve gliosis görülmektedir. Subaraknoid aralığı dolduran ve perivaskuler Virchow Robin boşluğu boyunca sıklıkla ileri yayılım gösteren neoplastik hücreler görülmektedir^{49,50}.

1.3.NÖRORADYOLOJİ

Manyetik Rezonans görüntüleme(MRG) günümüzde en sık tercih edilen yöntemdir. Beyin tümörlerini değerlendirmede, anatomik detayları göstermede diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstündür. Kan-beyin bariyerinin bozulduğu yerlerin serebral MRG'de kontrastlanma göstermesi, metastazların saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Kemik metastazların ve tümör içi kanamaların tespitinde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) daha çok yardımcı olmaktadır. Kranial MRG' de metastatik beyin tümörleri kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülemelerde, genellikle peritümöral ödeme ait hipointens görünüm tarafından çevrelenmiş, hipo yada izointens lezyonlar olarak izlenir. T2 görüntülemelerde, tümör ve çevreleyen ödem hiperintens görülür.

Serebral enfarkt ve kistik kitlelerin ayırımında sıklıkla difüzyon magnetik rezonans görüntüleme (dMRG) kullanılmaktadır⁵¹. Difüzyon Manyetik Rezonans

görüntüleme dokulardaki su moleküllerindeki mikroskopik hareketlerinin ölçümü ile yapılan görüntüleme şeklidir. Su moleküllerindeki kısıtlanmış veya artmış difüzyonel hareketlere göre sinyal değişikliği oluşur. Erken dönem serebral infarktlar, kistik kitleler, enfeksiyonlar ve demyelizan hastalıkların ayırımında dMRG kullanılmaktadır⁵². Perfüzyon Magnetik Rezonans Görüntüleme (pMRG), bolus şekilde enjekte edilen kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi esasına dayanır. Veriler her doku için zaman-intensite ve zaman-konsantrasyon eğrisine dönüştürülür. pMRG'de; serebral kan volumü, kan akımı, geçiş zamanı rölatif olarak ölçülür ve bölgesel kan volüm haritası çıkarılır⁵³. pMRG ile bir kitlenin neovaskülarizasyon derecesi saptanabilmektedir. Ayrıca çevresel kontrast tutulum yapan diğer lezyonların (radyonekroz, serebral abse, demyelinizan lezyonlar) perfüzyon derecesi, lezyonların ayırıcı tanısında oldukça yardımcı olmaktadır .

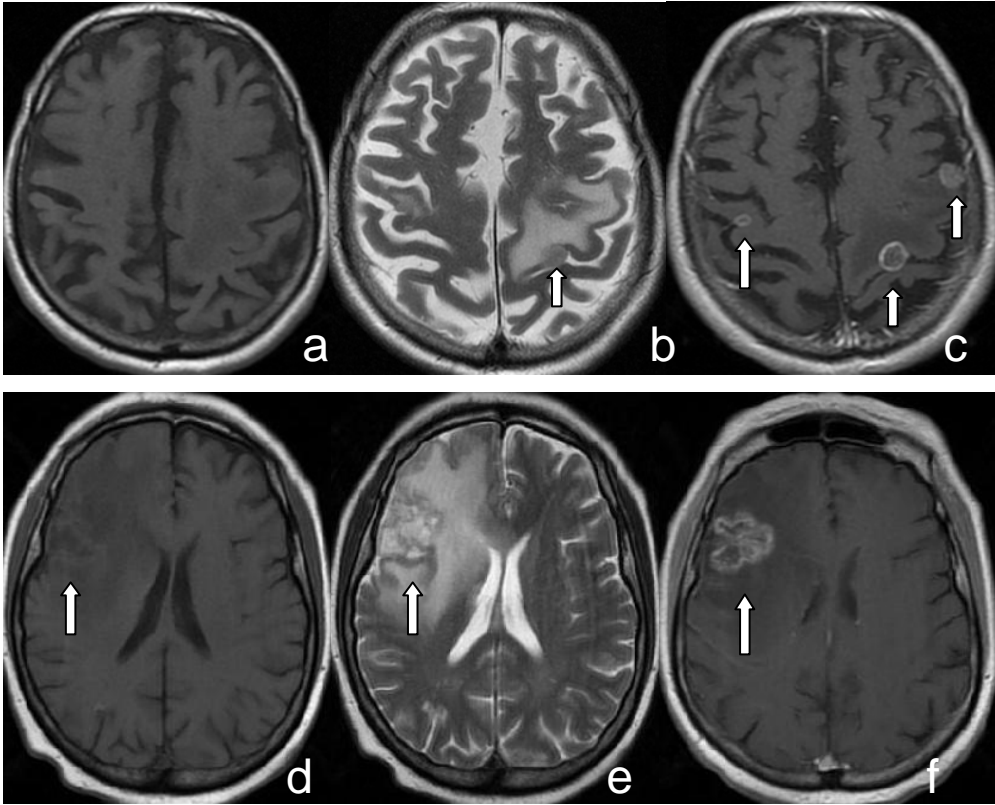
MR spektroskopisi (MRs), dokuların biyokimyasal yapısını ve karakterini spektral olarak gösteren görüntüleme şeklidir^{54,55}. MRs'de protonların su, laktat, yağ gibi farklı ortamlarda, farklı salınım frekansları göstermesi prensibinden yararlanılarak elde edilmektedir. Her spektral pik, kimyasal metabolit miktarı ile orantılı olup hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu gösterir. Bunların en önemlileri n-asetil aspartat (NAA), kolin (Co), kreatin (Cr), laktat (Lac) ve glutamindir (Glu). Bu piklerdeki değişiklik, lezyonun etyolojisinde tümör olup olmadığının aydınlatılmasında kullanılır⁵⁶. Tümörlerde kolin piki yükselir, enfeksiyon ve hepatik ensefalopatide azalır⁵⁷.

Kitlenin, beynin fonksiyonel bölgelerine ne kadar yakın yer aldığı ve olası bir operasyonda hangi alanların korunması gerekliliğinin belirlenmesi yönünden Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) görüntüleme kullanılmaktadır. BOLD incelemelerde serebral aktivitedeki değişiklikleri anatomik bir görüntü üzerinde gösterilir. Nöronal aktivitenin artışı ile ilgili alanda kan akımının artması ile yapılan görüntüleme şeklidir. Hastaya bazı görsel veya motor aktiviteler yaptırılarak ilgili kortikal alanda oksihemoglobin/deoksihemoglobin oranı artırılır^{58,59}.

Echoplanar imaging (EPI) gibi çok hızlı sekanslar kullanılarak kan akımındaki değişiklikler sonucu kortikal bölgelerde sinyal artışı şeklinde görüntüleme yapılır⁶⁰. Fonksiyonel MRG'nin en önemli ve güncel kullanım alanı

duysal-motor ve konuşma merkezlerine yakın kitle lezyonlarında cerrahi öncesi fonksiyonel haritalandırmanın yapılabilmesine imkan tanınmasıdır. Lezyonların bütünüyle çıkartılması sırasında oluşabilecek risk değerlendirilerek operasyon planlanır. Böylece nörolojik kayıp en aza indirilebilir⁶¹.

Tümöral olaylarda etkilenen beyin bölgesindeki nöronal traktusların durumunu görmek amacıyla diffüzyon tensör görüntüleme (DTG) kullanılarak MR traktografi incelemesi yapılmaktadır. DTG, genellikle tümör rezeksiyonu öncesi cerrahi planlama için yapılır⁶².

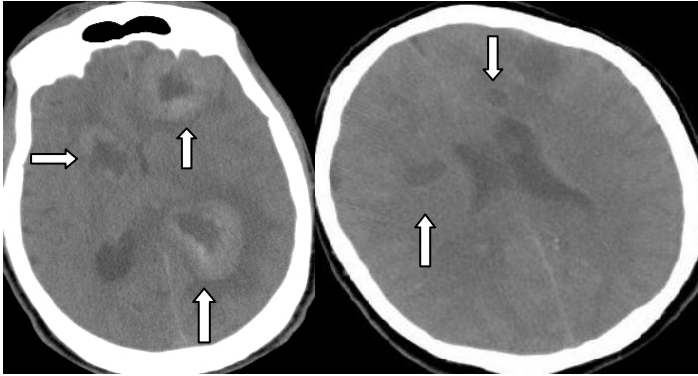


Resim4: Serebral MRG **a)** T1 kontrastsız axial kesit; sol parietal bölgede hipointens alan görülmekte **b)** T2 axial kesit; solda fazla olmak üzere bilateral parietal bölgede ödem ile uyumlu hiperintens alanlar ve sol parietal bölgede yaklaşık 1x1 cm boyutunda hipointens kitle görünümü, **c)** T1 kontrastlı axial kesit; bilateral parietal bölgede en büyüğü yaklaşık 1,5x1 cm boyutlarında, heterojen kontrast tutan, etrafı ödemli metastatik tümör ile uyumlu kitleler görülmekte, **d)** T1 kontrastsız axial kesit; sağ frontotemporal bölgede ödem ile uyumlu hipointens alanlar ve hipo-izointens kitle görünümü, **e)** T2 axial kesit; sol frontotemporal bölgede düzensiz sınırlı, izo-hiperintens kitle ve etrafında hiperintens ödem alanları görülmekte, **f)** T1 kontrastlı axial kesit; sol frontotemporal bölgede yaklaşık 3x2 cm boyutlarında, heterojen kontrast tutan etrafı ödemli kitle görülmekte.

Hemorajik metastazlar, BT'de hiperdens, T1 ağırlıklı MRG'de hiperintens olarak görünür ve primer tümörün ilk olarak melanom, tiroid, böbrek, meme ve akciğerden kaynaklandığını düşündürür⁵⁸.

Lezyonların büyük çoğunluğu subkortikal olarak kortikomeduller bileşkede görülür. Meninkslerin tutulumu çok nadirdir . Nöroblastomalar duraya tipik olarak metastaz yapan primer tümörlerdir⁶³. Nöroblastomalar büyük çoğunluğu; kalvaryuma metastaz yapar ve içeri doğru büyüyerek beyin ödemi ve intrakranyal basınç artışına neden olur.

Metastatik tümörler BBT'de hipodens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak karşımıza çıkarlar. %90 civarında vakada iyi kontrast tutulumu mevcuttur.

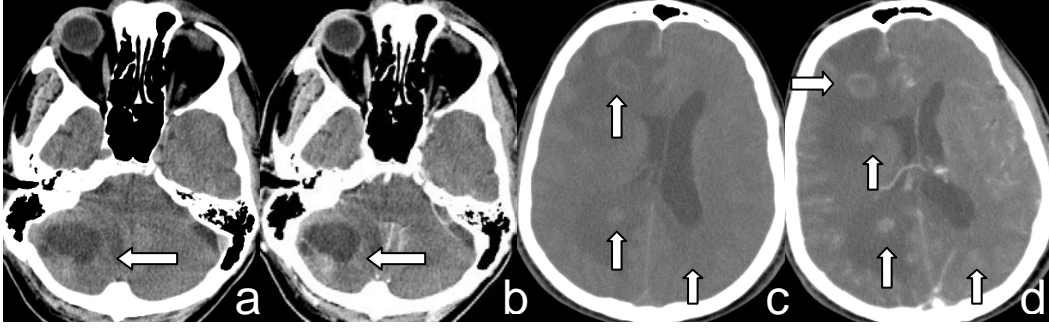


Resim5: Kontrastsız axial BBT; her iki hemisferde, santral nekrotik, izo-hipodens olan, etrafında yoğun ödem yapan metastatik tümörlerin görünümü

Intrakranial metastatik tümörler multipl ise ayırıcı tanı yapmak daha kolaydır. Ancak tek lezyon halinde, diğer olasılıklar da gözden geçirilmek zorundadır. Metastazlarda kalsifikasyon görülebilir. Kalsifikasyona en sık neden olan primer tümörler; akciğer, meme ve gastrointestinal sistem tümörleridir⁶⁴.

Positron Emission Tomography (PET) yöntemi radyonekroz ayırımının yapılmasında, tümör malignite derecesinin saptanmasında ve primer odağın saptanmasında kullanılmaktadır⁶⁴.

Kalvaryuma metastaz durumunda, iskelet sisteminin başka bölgelerinin de tutulabileceği göz önüne alınarak, kemik sintigrafisi ve direkt grafiler ile araştırmak primer tümör tanısında gerekli olabilmektedir⁶⁴.



Resim6 : a) Kontrastsız axial BBT ve b) kontrastlı axial BBT ;sağ serebellar bölgede heterojen kontrast tutan, kistik kompenenti olan ve etrafında ödem olan kitle görünümü, c) kontrastsız axial BBT ve d) kontrastlı axial BBT; her iki hemisferde en büyüğü 2x1,5 cm boyutunda olan, nodüler, etrafında yoğun ödem yapmış, periferi kontrastlanan, santrali nekrotik olan metastatik tümörlerin görünümü

2. İNTRAKRANİAL METASTAZLARIN KLİNİĞİ

2.1. TANI

Beyin metastazlarında tanıda öncelikle anemnez iyi alınmalı, fizik muayene ve nörolojik muayene iyi değerlendirilmelidir. Kontrastlı ve kontrastsız BBT ve MRG tetkikleri ile kesin tanı koyulabilmektedir. Aynı zamanda intrakranial metastatik tümörlerin ayırıcı tanısında primer beyin tümörleri, infarkt, hemoraji ve abse gibi lezyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Lezyonun, gri-beyaz cevher bileşkesinde yerleşmesi, multiple, tümör nidusunun küçük ve etrafında yoğun vazojenik ödeminin olması daha çok metastaz lehinedir⁶⁵. Metastatik tümörler 5 mm den küçük olduğunda, T2 ağırlıklı MRG'de belirlenebilecek kadar ödem yapmazlar.

Metastatik beyin tümörlü hastalarda mutlaka toraks ve batin taranmalıdır. Hastalarda iki yönlü akciğer grafisi, toraks BT, abdominal ultrasonografi yada abdominal BT yapılmalıdır. Mammografi ise kadın hastalara mutlaka yapılmalıdır. PET, bilinmeyen primer lezyona ulaşmada oldukça kolaylaştırıcı ve etkili tanı yöntemlerinden biridir. Akciğer nodüllerinin benign yada malign ayırımında PET, yüksek duyarlılığa (%93.9) sahip olmasına rağmen, düşük özgünlüğe (%85.8) sahiptir⁶⁶.

Metastatik lezyon ile primer tümör arasında tanı konulma açısından geçen süre uzun ise metakron, eş zamanlı tanı konulduysa senkron metastaz olarak adlandırılır⁶⁷. İntrakranial metastazların %80'nine primer tümörden sonra tanı konulmaktadır⁶⁸.

Bazen tanısal yöntemlerin uygulanmasına rağmen primer tümör ortaya konulamaz. Bu durum da serebral metastazdan alınan biyopsi sonucu ile histolojik tanı konulabilir.

2.2. SEMPTOM VE BULGULAR

Beyin metastazlı olgularda en sık belirtiler baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, ataksi, duyu ve motor kayıplardır. Hastaların bir kısmı ise tanı anında asemptomatiktir. Bazen hastalar kişilik değişikliği gibi fark edilmesi daha güç semptomlarla da başvurabilir. Hastalarda ilk belirti genellikle intrakranial basınç artışına bağlı ortaya çıkmakta ve en sık baş ağrısı görülmektedir⁶⁹. İlerleyen nörolojik disfonksiyon genellikle giderek genişleyen tümör kitlesi ve ödeme bağlı olmakla birlikte obstrüktif hidrosefali gelişiminin bir sonucudur. Papil stazi, hemiparezi, afazi, hemianopsi gibi nörolojik defisitler görülebilmektedir⁷⁰. Daha akut bir tablo ise epilepsi , metastaz içine kanama, bir arterin tümör tarafından invazyonu, kompresyonu veya tümör hücresi embolizasyonu sonucu gelişen stroke ile açıklanabilir. Özellikle malign melanomlarda ve multiple metastazlı hastalarda epileptik nöbet sık görülür. Verteks veya oksipital bölge yerleşimli olanlar sagittal ve lateral sinüse bası yaparak nörolojik disfonksiyon, kafa kaidesi yerleşimli olanlar kranial sinir kompresyonuna neden olabilir.

Puan	Karnofsky performans skalası
100	Normal, hiçbir yakınması yok, hastalığa ait hiçbir kanıt yok
90	Normal aktiviteyi sürdürebilir, minör belirtiler
80	Gayret ile normal aktivite, bir miktar belirti
70	Kendi kendine bakabilir, normal aktiviteyi sürdüremez
60	Bazen yardım gerektirir, pek çok ihtiyacını yapabilir
50	Önemli ölçüde yardım ve sık bakım gerektirir
40	Sakat, sık bakım ve yardım gerektirir
30	Ciddi derecede sakat, hastanede yatar,
20	Çok hasta, aktif destekleyici bakım gereksinim gösterir
10	Ölmek üzere, fatal süreçler hızlı bir biçimde ilerlemekte
0	Ölü

Tablo 1: Karnofsky performans skalası

İntrakranial metastazlı hastaların klinik olarak genel iyilik durumunu değerlendirmek için Karnofsky Performans Skalası (KPS) kullanılmaktadır.

Hastaya uygulanacak tedavi yöntemlerine karar vermede ve hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmede kullanılır.

Hipofiz dokusuna metastazlar çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda genellikle baş ağrısı, görme bozukluğu ve diabetes insipidus görülür^{47,70}.

2.3. TEDAVİ

Tedavi planı yaparken, beyin metastazlarında birçok faktörün dikkatli incelenmesi gerekir. Tümörün yeri, büyüklüğü, tek veya multiple olması, hastanın yaşı, genel durumu, nörolojik muayenesi, primer tümör ile beyin metastaz tanısı arasındaki süre, birlikte sistemik kanserin durumu gibi faktörler iyi değerlendirilmelidir⁷¹. Beyin metastazlı hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktör sistemik kanser hastalığının klinik durumudur. Tedavi seçenekleri; cerrahi, kortikosteroidler, radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ve kemoterapidir. Bu yöntemler tek başına uygulandığı gibi kombine tedavilerde de kullanılmaktadır. Beyin metastazlarının tedavisi büyük çoğunlukla palyatif olmaktadır. Eğer primer tümör tedavi edilemiyorsa, beyin metastazlarında yapılacak tedavi yönteminin temel amacı; metastazın kontrol altına alınması, hastanın nörolojik bir nedenle ölmesini engellemektir⁷². Beyin metastazlı hastaların prognozu kötüdür. Tedavi edilmemiş hastalarda ortalama sağkalım bir aydır. Kortikosteroid tedavisiyle, ödemin kontrol altına alınmasıyla yaşam süresi iki aya kadar uzayabilir. En yaygın tedavi olarak kullanılan tüm beyin radyoterapisi (TBRT) ile ortalama sağ kalım 3-6 aydır. Cerrahi tedavi sonrası TBRT uygulanan hastalarda ortalama sağkalım bir yıla kadar uzayabilmektedir. Multiple metastazlı hastalarda, stereotaktik radyocerrahi yöntemleri kullanılarak sağkalımda iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Beyin metastazlarında tanımlanmış en önemli prognostik faktörler yaş, performans statüsü ve ekstrakranial hastalığın durumudur⁷³.

Beyin metastazı tanısı konulduğunda medikal tedavi hemen başlanmalıdır. Tümörün direkt kitle etkisini önlemede faydası olmasada, kortikosteroidler vazojenik ödem etkisini azaltırlar. Olumlu etkileri 24 saat gibi kısa bir süre içinde görülmeye başlanır. Kortikosteroidler tümör kapillerlerindeki permeabilityyi azaltarak direkt onkolitik etkisi mevcut olduğundan cerrahi,

iyonize radyasyon ve kemoterapi sonrasında ödem gelişimini geciktirir. Radyoterapi başlangıcından en az 24 saat önce başlanmalıdır. Dekametazonun önerilen günlük toplam dozu 16 mg olup dört doza bölünerek hastaya verilmesi önerilmektedir. Hastanın semptomunun gerileme durumuna göre doz ayarlaması yapılabilir. Steroid tedavisinin uzun kullanılması ile gelişebilecek myopati, diyabet, gastrointestinal sistemde kanama ve immünsupresyon gibi yan etkilerini azaltmak için semptomlar kontrol altına alındıktan kısa süre sonra en düşük dozlara düşürülmelidir³⁷.

Cerrahi: Cerrahi tedavi metastaz hastalarında, operatif morbidite ve mortalitenin yüksek olması ve postoperatif sağkalımın kısa olması nedeniyle tedavi yöntemleri arasında, geçmişte çok tercih edilmiyordu. Yapılan çalışmalarda cerrahi dışı bırakılan multipl veya rekürren intrakranial metastaz olgularında cerrahi uygulanıp, bunun yaşam süresi ve hasta yaşam kalitesine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Cerrahide amaç, histolojik tanı, semptomların geriletilmesi, total rezeksiyon ile artmış intrakranial basıncın etkilerini ve direkt irritasyonu hemen ortadan kaldırarak lokal kürü sağlamaktır⁷⁶. Kortikal haritalama, intraoperatif ultrasonografi ve stereotaktik yaklaşımlarla, cerrahi esnasında oluşabilecek nörolojik defisitler azaltılmakta ve tümör lokalizasyonu belirlendiğinden total rezeksiyon daha güvenli bir şekilde yapılmaktadır. Tek metastazlı hastalara operasyon planlanırken, multiple beyin metastazların da genelde cerrahi uygulanmamaktadır. Fakat multiple lezyonlardan birinin ileri derecede kitle etkisi yapması, bir kraniotomi ile iki veya daha fazla tümör çıkartılabilirse cerrahi tedavi uygulanmaktadır⁷⁷. Bindal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tek metastazın cerrahi tedavisi ile multiple metastazlı hastaların bütün lezyonlarının çıkarıldığı olgularda sonuçların aynı olduğu saptanmıştır⁷⁸.

Cerrahi sonrası intrakranial metastazlı hastalarda % 31-48 oranında rekürrens görülür. Rekürrens, operasyon lojunda tekrarlama veya daha uzak bir bölgede ortaya çıkabilmektedir. Cerrahi uygulanan alandaki rekürrens, rezidü tümör hücrelerinin çoğalmasıyla, uzak rekürrens ise yeni tümör embolileri yolu ile oluşmaktadır. Beyin metastazlarında tümörün bütün olarak rezeksiyon yapılması ile lokal rekürrenste azalma olduğu öne sürülmektedir^{75,79}. Rekürrens tümör, sistemik hastalığın terminal dönem kanıtlarından biri olarak

gösterilmektedir⁸⁰. Al-Zabin ve arkadaşlarının, primeri akciğer tümörü olan rekürren intrakranial metastatik tümürlü hastalarda yaptıkları çalışmada, KPS 70'in üzerinde, tek kitlesi olan ve tümör büyümesine bağlı nörolojik kötüleşme olan hastalarda ikinci defa cerrahi rezeksiyon uygulanması ile KPS'nun 80 ve daha üstüne çıktığı, nörolojik kötüleşmede % 66.6 oranda düzelme olduğunu ve ortalama 8.3 ay ek yaşam süresi sağlandığı tespit edilmiştir⁸¹. Cerrahi tedavide amaç mümkünse total eksizyondur. Beyin metastazlı hastalarda mortalite %4-40 arasında değişmektedir. Hear ve arkadaşları total ile subtotal tümör eksizyonu yapılmış hastaları karşılaştırmışlar ve subtotal eksizyonunda mortalite riskinin iki kat fazla olduğunu ortaya koymuşlardır⁷⁸. Ölümlerin en sık sebepleri; intrakranial basınçta artış, ödem, herniasyon, operasyon alanında hematoma, tromboemboli ve kontrol altında olmayan sistemik kanserdir. Cerrahi morbitide yaklaşık %6 oranında olup bunlar yara enfeksiyonu, hematoma ve cerrahiye bağlı oluşan nörolojik defisitlerdir⁸².

Radyoterapi: Tedavide, radyoterapinin amacı nörolojik bulguların düzelmesinin sağlanması yanında sağkalımı da uzatmaktır. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasındaki 1200 hasta 'Recursive Partitioning Analysis' (RPA) yöntemiyle retrospektif olarak analiz edildiğinde üç prognostik grup tanımlanmıştır: Grup I hastaların özellikleri, KPS ≥ 70 , yaş < 65 , primer tümör kontrol altında ve beyin metastazı dışında başka metastaz yoktur (ortalama sağ kalım 7.3 ay); Grup III hastalarda KPS < 70 'tir (ortalama sağkalım 2.3 ay). Geri kalan tüm hastalar Grup II'yi oluşturuyordu (medyan sağkalım 4.2 ay). Bu sınıflamanın kullanılmasının tedaviden faydalanacak hastaları tanımlamada ve yeni tedavi stratejileri geliştirirken homojen hasta grupları oluşturmada faydalı olduğu bildirilmiştir⁸³. Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan hastaların sağkalımlarında anlamlı uzamalar sağlanmıştır. İki randomize prospektif çalışmada, cerrahiye uygun soliter metastazlı olan hastalarda cerrahi+RT, tek başına RT ile karşılaştırılmış ve sağkalımda kombine tedavinin anlamlı olarak daha iyi olduğu ortaya konmuştur⁸⁸. Radyoterapiye bağlı oluşabilecek nörotoksisite, demans ve kognitif değişiklikler problem yaratabilmektedir. Serebral ödemin, radyasyon hassasiyetini arttırmamasından dolayı radyasyon nekrozu, genellikle tümörü çevreleyen beyaz cevherde görülmektedir⁸⁴. Radyasyon nekrozu en sık tümör yatağı çevresinde

izlenirken bazen tümör bölgesinden uzakta, kontralateral hemisferde izlenebilmektedir⁸⁵. Radyasyona bağlı kognitif disfonksiyon ve lökoensefalopati uzun sağkalımlı hastalarda en sık görülen komplikasyondur⁸⁶. TBRT tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık yarısı beyin metastazının progresyonu nedeniyle kaybedilirler. TBRT alan hastalarda nörolojik defisitlerde düzelme ve motor fonksiyonların iyileşmesinde %44-80 oranında etkili olduğu bildirilmiştir⁸⁷. Günümüzde en sık tercih edilen standart olarak kabul edilen tedavi şeması 2 haftada 10 fraksiyonda uygulanan 30 Gy'dir^{88,89}.

Radyocerrahi : Tek yüksek doz radyasyonun, küçük bir hacime multiple çakışan ışınlar verilerek yapılan radyoterapi yöntemidir. Radyasyon dozlarının azalmasını sağlamak, stereotaktik yöntemlerin ortak özelliğidir. Stereotaktik radyocerrahi (SRC) çoğalan hücreleri öldürerek, büyümeyi durdurur ve küçük damarlarda tromboz yapma gibi etkisi vardır. Co-60 tabanlı SRC ve lineer akseleratör tabanlı SRC en sık kullanılan yöntemlerdir. Co-60'da ; gama fotonları, lineer akseleratörde ise; x ışını, nötron, proton ve helyum ışınları kullanılmaktadır⁹⁰. Radyocerrahinin amacı, tümör hacminin tanımlanması, hedef hacime uygun ve etkili radyasyonun verilmesi, hedef hacime verilen radyasyonun etrafa taşmasını engellemektir⁹¹. Beyin metastazlarının, belirgin sınırlı olması, minimal invaziv olması ve beyin dokusunu çevresel olarak itmesi, radyocerrahi tedavi alanı içerisine tüm lezyonun girmesiyle normal beyin dokusunun radyocerrahi tedavide hasar olasılığını azaltır. Stereotaktik radyocerrahi ile %73-98 oranında lokal kontrol ve 5-26 ay sağkalım mevcuttur⁹¹. Çok merkezli yapılan bir çalışmada, tek beyin metastazlı 116 hasta, 17.5 Gy ile radyocerrahi uygulanmış ve lokal tümör kontrolü %85 bulunmuştur⁹². Harvard Joint Center of Radiation Therapy'de 248 beyin metastazlı hastada radyocerrahi uygulanmış, 26 aylık ortalama takip süresinde, lokal kontrol 1 yıllık %85, 2 yıllık %65 ve 3 yıllık %65 oranında sağlanmışdır. Ortalama sağ kalımın 9.4 ay olduğu bildirilmiştir⁹⁹. Stereotaktik radyocerrahide peritümöral ödemin artması ve 3 cm den büyük lezyonlara uygulanamaması dezavantaj oluşturmaktadır. Daha az invaziv ve daha az hastane de kalım süresi tedavideki avantajdır.

Kemoterapi: Beyin metastazlarında kemoterapinin tek başına etkinliği gösterilememiştir. Meme kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri kemosensitiflerdir. Bu kanserlerin tedavisinde cisplatin, etoposide ve

temozolamide kullanılmaktadır⁹³. Beyin metastazlı hastalarda cerrahiye uygun olmayanlarda kemoterapiye karşı kemoterapi ile birlikte tüm beyin ışınlamasının karşılaştırması yapılmış ve çalışmalarda RT ve KT birlikte uygulanan hastaların intrakranial progresyona kadar geçen sürede anlamlı fark tespit edilmiştir. Fakat sağkalım avantajı gösterilememiştir. Asemptomatik olan hastalarda RT nin ve kemoterapinin eş zamanlı mı, yoksa sıralı mı uygulanması gerektiği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır⁹⁴. Çoğunluğu akciğer karsinomlu vakaların oluşturduğu beyin metastazlarında tüm beyin ışınlaması ile RT ve kemoterapinin karşılaştıran 4 randomize kontrollü çalışma yapılmış ve hiçbir çalışmada sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Fakat nörolojik bulguların düzelmesinde kemoterapi eklenen kolda anlamlı farklar gösterilmiştir⁹⁵. Cerrahi ve RT uygulanan hastalarda en sık ölüm nedeni sistemik hastalığın ilerlemesi olduğundan primer tümör kemoterapi ile kontrol altına alınmalıdır⁹⁶.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma 1 Ocak 2009- 10 Kasım 2013 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniği ve Acil Servise başvuran ve intrakranial metastazlı hastalara ait verilerin incelenmesinin planlandığı retrospektif tanımlayıcı bir araştırmadır. Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniği ve Acil Servise 58 aylık sürede başvuran ve intrakranial metastaz saptanan 80 olgunun dosyaları “Nucleus Medikal Bilgi Sistemi” kullanılarak değerlendirmeye alındı. Verileri eksik ve görüntü kalitesi yetersiz olan 14 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 66 olgu dahil edildi.

Bu araştırma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 20/06/2013 tarih ve 2013/214 sayılı onayı alındı. Olguların 58 aylık süredeki ilk başvuruları dikkate alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanı tarihi, metastaz tanı tarihi, ölüm tarihi, başvuru anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları, risk faktörleri, primer kanser tanıları, primer kanserin histopatolojisi, intrakranial metastazın yeri, histopatolojisi, tanı görüntüleme yöntemi, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi tedavi sonuçları kaydedildi. Bu verilere göre hastaların sağkalımları belirlendi.

2. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik veriler frekans ve yüzde cinsinden, sürekli veriler ise ortalama \pm standart sapma, min-max cinsinden özetlenmiştir. Gruplar arasında sağkalımın ortalama farklılıkların testinde dağılımın şekline bağlı olarak Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. İki grup karşılaştırmasında normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için Mann-Whitney U testinden yararlanılmıştır. İki kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. Kategorik risk faktörlerinin yaşam süresi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla Kaplan-Meier sağkalım analizinden yararlanılmıştır. $p < 0,05$ istatistik anlamlılık seviyesi olarak kabul edilmiştir. Analizler SPSS v. 11.6.0 ve MedCalc 12.7.5 ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan 66 olgunun 39 'u (%59,1) erkek, 27'si (%40,9) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 57, yaş aralığı 3-81 arasında idi. Hastalar arasında sigara içme oranı %28,8, alkol kullanımı %3 olarak bulundu. Özgeçmişlerine bakıldığında 50 hastada (%75,8) komorbid hastalık mevcuttu. Olguların sadece 7'sinde (%10,6) soygeçmişinde ailede kanser öyküsü olduğu görüldü. Metastatik tümürlü hastaların 29'u (%43,9) primer olarak akciğer kanserinden kaynaklanmaktaydı. İkinci en sık primer kanser, meme kanseri (%13,6) olarak bulundu. Diğer metastaz yapan primer kanserlerden; 6'sı (%9,2) malign melanoma, 5'i (%7,5) gastrointestinal sistem tümörleri, 4'ü (%6,1) lenfoma, 10'u (%15,2) diğer (renal hücreli ca, testis ca, over ca) tümörlerden kaynaklanırken, 3'ünde (%4,5) primer tümör saptanamadı. Tüm histopatolojik incelemeler içerisinde en sık saptanan histopatolojik alt tip %25 ile adenokarsinomdu. Hastalardan 8'inin (%12,5) histopatolojik tanısı konmamıştı. Hastaların 21'i (%31,8) primer tümör ile aynı anda tanı almış, 45'i (%68,2) primer tümör tanısından daha sonra metastaz olduğu saptanmıştır.

Metastazların 36'sı (%54,6) soliter, 30'u (%45,4) multiple olduğu saptandı. Multiple metastazlarda en sık neden akciğer ve meme kanseri olarak tespit edildi. Beyin metastazlarının 47'i (%71) supratentoriyal, 12 'si (%18) infratentoriyal, 7'si (%11) hem supratentoriyal hemde infratentoriyal yerleşimliydi. Tablo 2'de metastazların en sık yerleşim yerleri gösterilmiştir.

Yerleşim yeri	Sayı	Yüzde (%)
<i>Parietal lob</i>	24	36,4
<i>Frontal lob</i>	19	28,8
<i>Serebellar bölge</i>	10	15,1
<i>Temporal lob</i>	6	9,1
<i>Oksipital lob</i>	3	4,6
<i>Beyin sapı</i>	2	3
<i>Diğer</i>	2	3
<i>Total</i>	66	100,0

Tablo2:Metastatik lezyonların yerleşim yerleri

Parietal lob en sık tutulan yerleşim yeri olup, olguların 24'ünde (%36,4) parietal lobda metastatik tümör saptanmıştır. İkinci en sık yerleşim yeri 19 hasta (%28,8) ile frontal lob ve 3. sıklıkla 10(%15,1) hastada serebellar bölge yerleşimli metastatik tutulumlar saptanmıştır. Olguların 28'i (%42,4) sağ lob yerleşimli olmasına karşın, 20'si (%30,3) sol lob, 18'i (%27,3) hem sağ hemde sol lob yerleşimli idi.

Beyin dışındaki bölgelere metastaz varlığı araştırıldığında multiple metastazı olan hastaların sayısı 26(%40) olarak bulundu. En sık ekstrakranial metastaz yerleşimi kemik sonra akciğer ve karaciğer olarak tespit edildi.

Hastaların acil servise ve beyin cerrahi polikliniğine başvuru anındaki en sık semptom 25'i (%37,8) baş ağrısı idi. Olguların 9'u (%13,6) nöbet geçirme, 7'si (%10,6) baş dönmesi, 6'sı (%9,1) bilinç bulanıklığı, 5'i (%7,6) güç kaybı, 3'ü (%4,5) yürüme bozukluğu, 2'si (%3,1) görme kaybı semptomları ile başvurdu. Hastaların 5'inde (%7,6) semptom yoktu ve rutin amaçlı yapılan tetkiklerde intrakranial metastatik tümör saptanmıştır. Hastaların başvuru anındaki semptomları Tablo 3'de belirtilmiştir.

Semptom	Sayı	Yüzde(%)
<i>Baş ağrısı</i>	25	37,8
<i>Nöbet</i>	9	13,6
<i>Baş dönmesi</i>	7	10,6
<i>Bilinç bulanıklığı</i>	6	9,1
<i>Semptom yok</i>	5	7,6
<i>Güç kaybı</i>	5	7,6
<i>Diğer</i>	4	6,1
<i>Yürüme bozukluğu</i>	3	4,5
<i>Görme kaybı</i>	2	3,1
<i>Total</i>	66	100,0

Tablo 3: Hastaların başvuru anındaki semptomları

Hastaların 29'unun (%44) başvuru anındaki nörolojik muayenesi normaldi. Nörolojik muayene bozukluğu tespit edilen olgularda ataksi 11(%16,7),

hemiparezi/hemipleji 11(%16,7), şuur bulanıklığı (GKS 13 ve daha düşük olanlar) 9 (%13,6) hastada tespit edildi. (Tablo4)

Nörolojik Muayene	Sayı	Yüzde(%)
<i>Normal</i>	29	44
<i>Ataksi</i>	11	16,7
<i>Hemipleji/ Hemiparezi</i>	11	16,7
<i>GKS<13</i>	9	13,6
<i>Görme kaybı</i>	4	6
<i>Quadripleji</i>	2	3
<i>Total</i>	66	100,0

Tablo 4. Başvuru anındaki nörolojik muayene

Metastaz tanısı koymada en sık kullanılan görüntüleme yöntemi kontrastlı MR olarak saptandı. Tanı yöntemi olarak sadece kontrastlı MR görüntüleme yapılan hastaların sayısı 26 (%39,4), sadece BT görüntülenen hastalar 19(%28,8), her iki görüntüleme yöntemide kullanılan hasta sayısı 21(%31,8) olarak bulundu.

YAŞ		Hasta sayısı	Erkek	Kadın	Ex	Ortalama yaşam süresi	Yaşayan
		0-20	3	1	2	2	6 ay
20-40	7	3	4	5	7 ay	2	
40-60	32	17	15	23	6,8 ay	9	
60+	24	18	6	21	4,2 ay	3	
TOPLAM	66	39	27	51	6 ay	15	

Tablo5. Cinsiyet ve yaş grupları ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki

Hastaların 30'u (%45.5) cerrahi tedavi edildi, 36(%54.5) hastaya cerrahi tedavi uygulanmadı. Tümör rezeksiyonundan sonra metastazlara ait histopatolojik tanı tipleri Tablo 6'da belirtilmiştir.

Hastaların 39'u (%59,1) kemoterapi almıştır. Beyin metastazı olan ve kemoterapi alan hastalarda en sık kullanılan ilaçlar Cisplatin ve Gemsitabin olduğu saptandı.

Olgularımızdan, 20-40 yaş arasında olanların ortalama yaşam süresinin 7 ay, 60 yaş ve üzeri olanlarda ise 4,8 ay olarak saptandı. İntrakranial metastaz, en çok 40-60 yaş arasındaki olgularımızda görülmüştür(Tablo.5).

Hastaların 28'i (%42,4) kranial radyoterapi almıştır. TBRT alan hastaların 9'u (%32,1) sadece 1 gün radyoterapi almış olup, 7 (%25) hasta 3 gün radyoterapi almıştır. TBRT süresi en uzun olan bir hasta 13 gün radyoterapi almıştır. Sadece 3 (%4,5) hastaya gammaknife uygulanmıştır. Hastaların 51'i(%77) ölmüş ve ortalama yaşam süresi 6 ay idi. Hastaların 15'i(%23) halen hayattadır.

Patolojik Tanı	Sayı	Yüzde(%)
Adenokarsinom	13	43,3
Malign Epitelyal Tümör	7	23,3
Squamos Hücreli Karsinom	3	10
Malign melanom	2	6,7
Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör	2	6,7
Diğer	3	10
Toplam	30	100

Tablo6. Metastazların histopatolojik alt tipleri

Opere edilen ve edilmeyen hastalar içinde, akciğer kaynaklı beyin metastatik tümörlerinin 13'ünde (%44,8) adenokarsinom, sonra sırasıyla 10'u (%34,5) küçük hücreli karsinom, 5'si (%17,2) yassı hücreli karsinom, 1'i (%3,5) büyük hücreli karsinom olduğu görüldü. Metastatik tümörlerin 19'u(%65,5) metakron iken 10'u (%34,5) senkron olarak saptandı. Olguların 9'una (%31) cerrahi tedavi uygulanmış ve total rezeksiyon yapılmıştır. Takiplerinde kemoterapi ve radyoterapi tedaviler uygulandı. Cerrahi yapılan hastaların 8'i soliter ,1 tanesi multiple idi. Akciğer kaynaklı beyin metastazlı 20 (%69) hastaya cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Cerrahi yapılmayan hastaların 7'sinde soliter, 13'ünde multiple metastaz mevcuttu. Cerrahi ile birlikte RT ve KT

uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 10,7 ay bulunmuştur. Bir hasta 7 ay önce cerrahi uygulanmış ve halen RT ve KT tedavi almaktadır. Cerrahi uygulanmayıp, RT ve KT tedavisi alan hastalarda ortalama yaşam süresi 6.1 ay bulunmuştur. Beş hastanın takipleri halen devam etmektedir.

Meme kanseri kaynaklı beyin metastazlı 9 hastanın histolojik tanısı invaziv duktal karsinomdu. Bu tümörlerin hepsi metakron metastazlardı. Olguların 3'ünde solid lezyon, 6'sında ise multiple lezyon tespit edildi. Opere edilen üç olgunun tümörü solid idi. Operasyon sonrası RT ve KT tedavileri uygulandı. Cerrahi uygulanan bir hasta ölmüş ve cerrahi sonrası yaşam süresi 1 ay olarak bulunmuştur. Multiple lezyon tespit edilen altı hastaya cerrahi uygulanmayıp RT ve KT uygulanmıştır. Ortalama yaşam süresi bu hastalarda 3,5 ay bulundu. İki hastanın ise halen onkoloji servisinde takipleri devam etmektedir.

Malign melanom saptanan 5 hastanın, üç tanesinde solid kitle mevcuttu ve cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası RT ve KT uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 11 ay bulundu. Cerrahi uygulanmayan 2 hastanın multiple metastatik tümörleri mevcuttu. Bu iki hastaya RT ve KT tedavileri verildi. Bir hasta ölmüş ve cerrahi sonrası yaşam süresi 18 ay bulunmuştur. Diğer hastanın halen takip ve tedavisi devam etmektedir.

Gastrointestinal sistem kaynaklı 4 hastanın ise 3'üne cerrahi yapıldı. Bu 3 olgudan 2'sinde tümör solid iken 1 olguda multiple lezyon mevcut idi. Operasyon sonrası RT ve KT uygulanan bu hastalar ortalama 9 ay yaşamışlardır. Bir hastanın ise multiple beyin metastazları mevcut olup cerrahi uygulanmamış ve 7 ay yaşadığı tespit edilmiştir.

	Cerrahi	Cerrahi yapılmamış
Hasta sayısı	23 %45.1	28 %54,9
Ortalama yaşam süresi	8,7 ay	5,6 ay

Tablo7. Cerrahi tedavi ile ortalama sağkalım süresi arasındaki ilişki

Dört hastada metastaz nedeni lenfoma olarak bulundu. Bu olgulardan 2'si opere edildi ve operasyon sonrası KT ve RT uygulandı. Hastalardan 1 tanesi operasyondan 5 ay sonra kaybedilmiştir. Diğer hasta ise 24 ay önce opere edilmiş ve halen takip altındadır. İki hastaya cerrahi uygulanmamış, RT ve KT tedavileri verilmiştir. Bu olgular ise ortalama 2 ay yaşamıştır.

Cerrahi yapılmayan intrakranial metastazlı hastalarda RT ve KT tedavileri ile ortalama 5,6 ay sağkalım süresi saptanırken, tedaviye cerrahi eklenen hastaların ortalama sağkalım süresinin 8,7 ay olduğu saptanmıştır.

	Senkron	Metakron
Hasta sayısı	16 %31,4	35 %68,6
Ortalama yaşam süresi	6,3 ay	8,2 ay

Tablo 8. İntrakranial metastaz tanı alma zamanı ile ortalama yaşam süresine etkisi

Metakron tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi 8,2 ay, senkron tümörlerin ise 6,3 ay olduğu saptandı. Metakron tümörlerin çoğunluğunu akciğer, meme ve malign melanom olguları oluşturmaktaydı.

	Soliter	Multiple
Hasta sayısı	27 %52,9	24 %47,1
Ortalama yaşam süresi	8,4 ay	6,1 ay

Tablo9. İntrakranial metastatik tümörlerin soliter/multiple olması ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki.

Solid tümörlü hastaların 24'üne cerrahi uygulanırken, multiple tümörlü hastaların sadece 6'sına cerrahi yapılmıştır. Yaşayan 15 hastanın, 9'u soliter,

6'sı multiple idi. Yaşayan hastaların 7'sine cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası KT ve RT tedavileri uygulandı.

Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo-10'da gösterilmiştir.

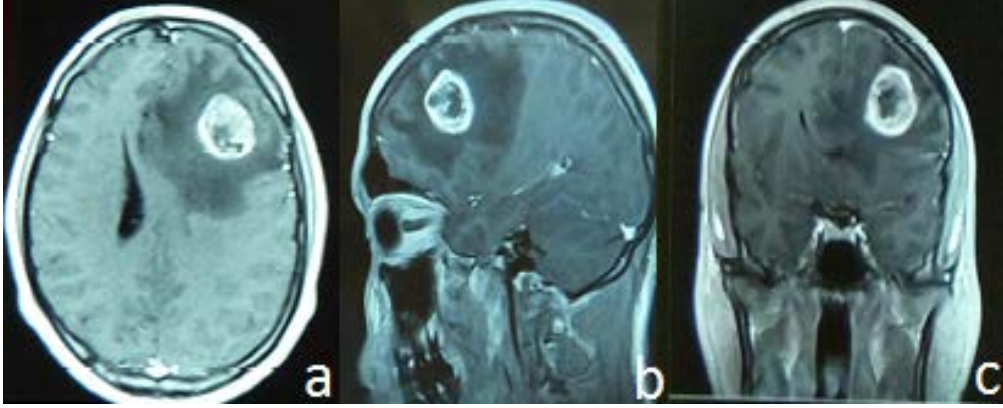
	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (%)	Ortalama yaşam süresi	Yaşayan
KT+RT	31	47	5,1 ay	8
KT+RT+Cerrahi	24	36,3	8,9 ay	7
RT+Cerrahi	6	9,1	7,1 ay	-
Sadece RT	3	4,6	4,2 ay	-
Sadece KT	2	3	3,1 ay	-
Toplam	66	100	6 ay	15

Tablo 10. İntrakranial metastatik tümörlü hastaların tedavi gruplarına göre dağılımları

ÖRNEK OLGULAR

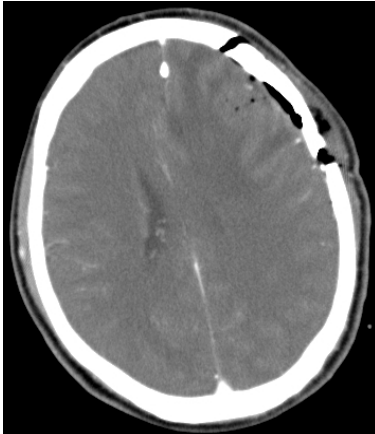
Olgu1 :

32 yaşında erkek hasta, baş ağrısı şikayeti ile başvurmuş. Bilinen primer tümör kaynağı yoktu. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesi normal. Karnofsky performans skoru :100



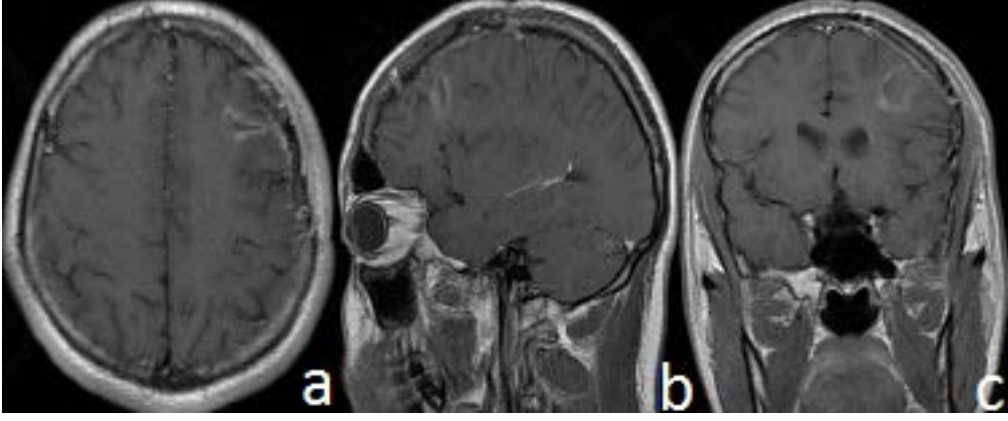
Resim 7 : Serebral MRG; **a)** Axial kontrastlı kesit, **b)** Sagittal kontrastlı kesit, **c)** Koronal kontrastlı kesit; sol frontoparietal bölgede 3x4 cm boyutlarında, subkortikal yerleşimli, heterojen kontrastlanan, santrali nekrotik, çevresinde yoğun ödem olan kitle

Operasyon sonrası nörolojik muayene normal. KPS:100. Patoloji tanısı karsinom metastazı geldi. Yapılan incelemelerde testis ca tespit edildi.



Resim8 : Cerrahi sonrası erken dönem kontrastlı axial BBT; sol frontoparietal bölgede kraniotomi defekti, operasyon lojunda cerrahiye sekonder değişiklikler ve ödem görünümü

Hasta cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi tedavisi aldı. Cerrahiden 3 ay sonra kontrol serebral MRG yapıldı ve metastatik tümör saptanmadı.

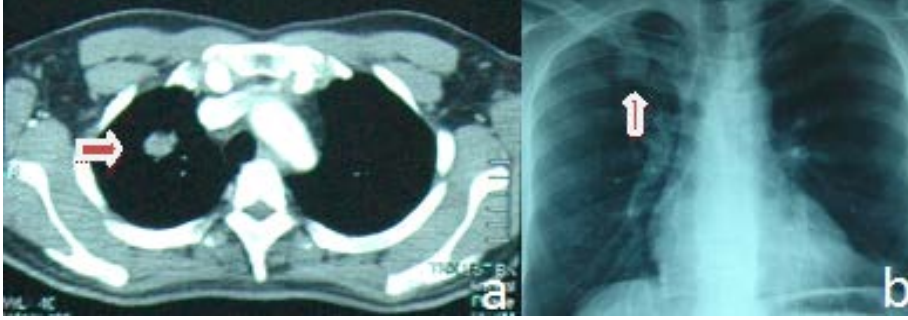


Resim 9 : Serebral MRG; **a)** Axial kontrastlı kesit, **b)** Sagittal kontrastlı kesit **c)**Koronal kontrastlı kesit; sol frontoparietal bölgedeki kitlenin total eksize edildiği görülmektedir.

Hasta 21 aydır poliklinik kontrolleri ile takip edilmektedir.

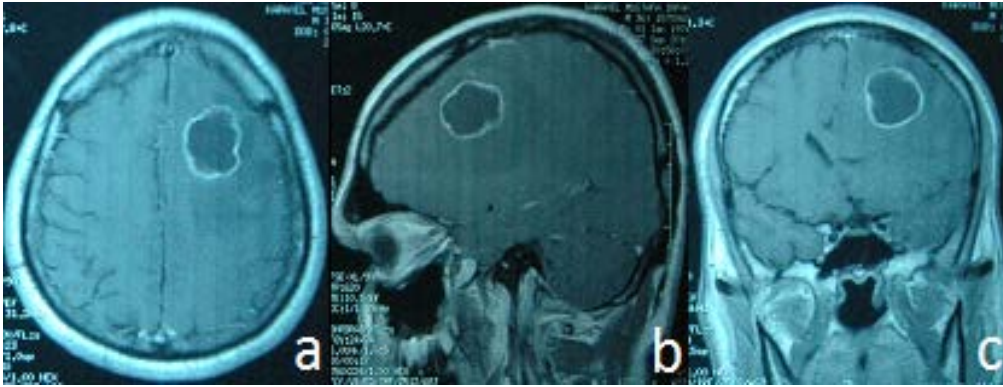
Olgu 2:

38 yaşında erkek hasta. Akciğer adenokarsinom nedeni ile takip ediliyor.

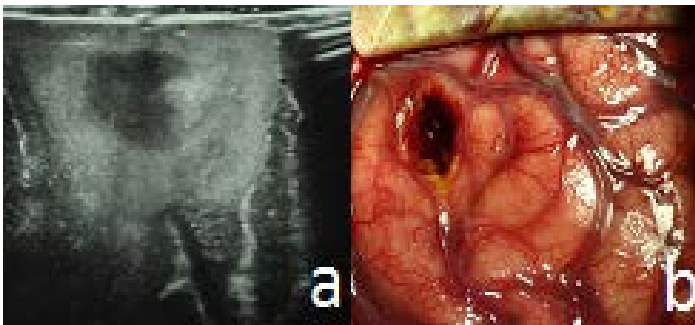


Resim10 :a) Toraks BT; sağ toraksda kitle görünümü, **b)** Direk akciğer grafi : sağ akciğer apex yerleşimli tümör

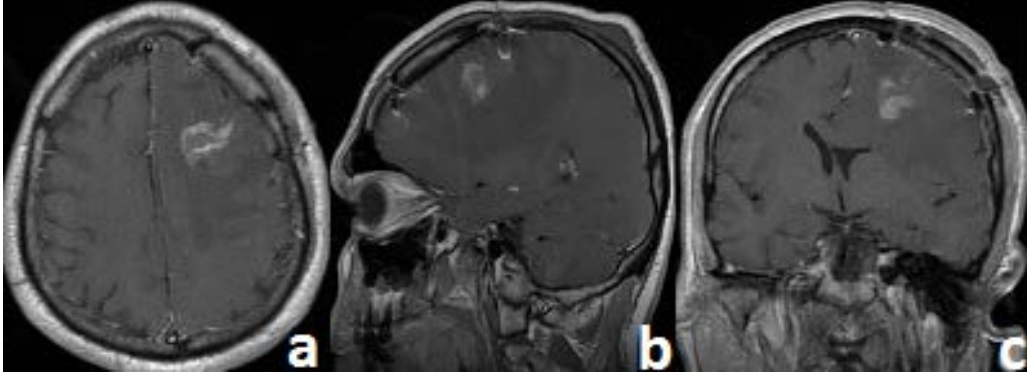
Tanıdan 4 ay sonra baş ağrısı şikayeti olmuş. Nörolojik muayene normal. KPS: 80 .



Resim 11 :Serebral MRG **a)** Axial kontrastlı kesit, **b)** Sagittal kontrastlı kesit **c)** Koronal kontrastlı kesit; sol frontal bölgede yaklaşık 3x2 cm boyutlu ovoid konfigürasyonlu periferik halkasal kontrast tutulumu gösteren ve çevresinde belirgin vazojenik ödem bulunan kitlesel lezyon

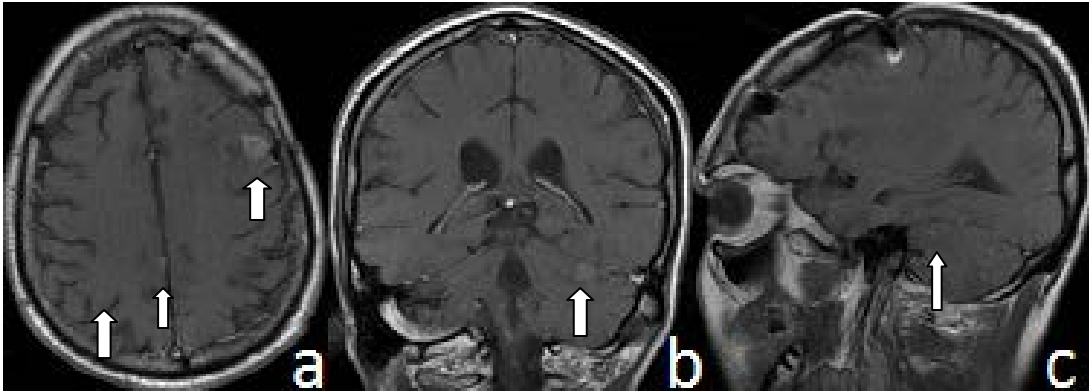


Resim 12 : **a)** Tümörün peroperatif USG görünümü, **b)** Kitle eksizyonu sonrası peroperatif görünüm



Resim13 : a) Aksiyal kontrastlı kesit, b) Sagittal kontrastlı kesit c) Koronal kontrastlı kesit serebral MRG; cerrahi sonrası sol frontal bölgede kitlenin ödem etkisine bağlı olarak sol lateral ventrikülün korpusun anterior kesiminin basılı görünümü ve postoperatif değişiklikler izlenmekte

HasaPeroperatif USG yapıldı. Kitle lokalizasyonu ve boyutları belirlendi. Cerrahi ile kitle gross total eksize edildi. Cerrahi sonrası nörolojik muayenesi normaldi. KPS:100. Hasta 3 Kür cysplatin, 5 kür pemetreksed KT ve 2 kür RT aldı. Cerrahiden 15 ay sonra yapılan kontrol serebral MRG'da multiple metastatik tümör saptandı.

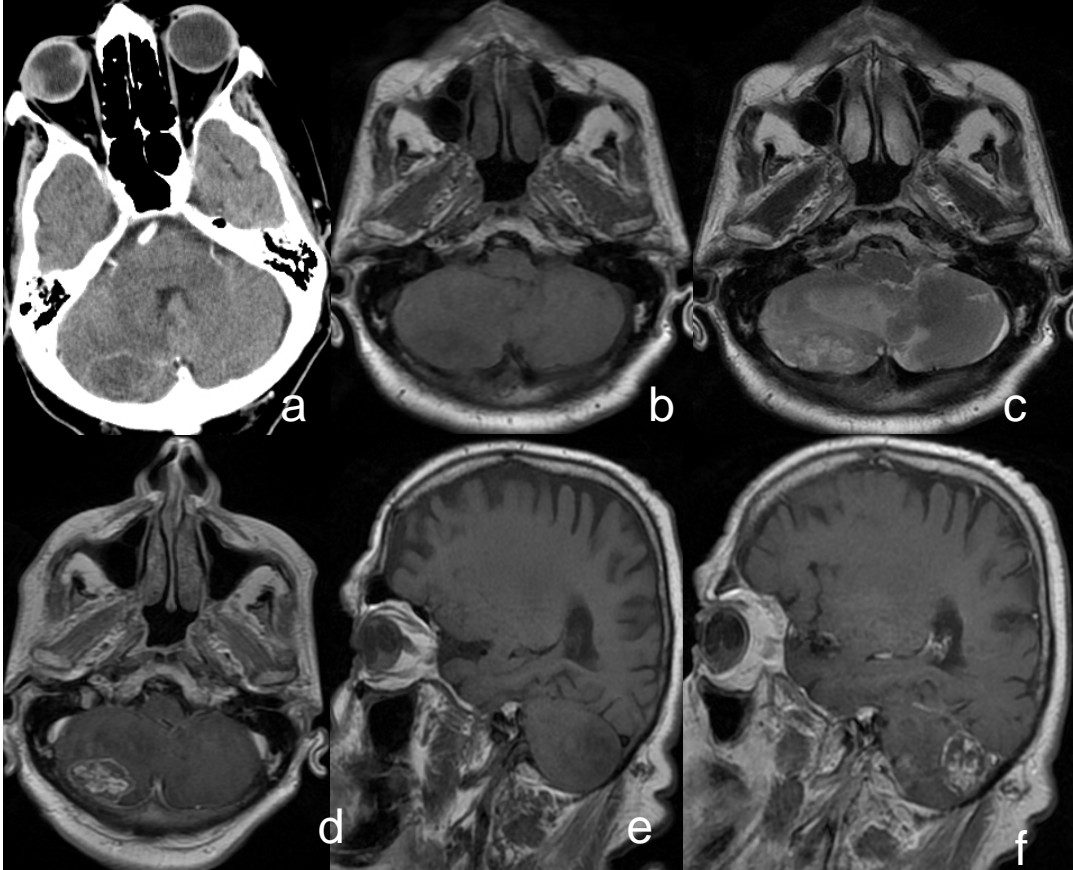


Resim14 : Serebral MRG a)Aksiyal kontrastlı kesit, b)Koronal kontrastlı kesit c) Sagittal kontrastlı kesit; Her iki serebellar hemisferde değişik lokalizasyonlarda ve sol serebellar hemisfer üst kesiminde 7-8 mm boyutta olmak üzere birkaç adet, çevresinde vazojenik ödem ile uyumlu sinyal değişiklikleri bulunan ve periferik kontrast madde tutulumu yapan metastatik tümörlerin görünümü

Hastaya cerrahi düşünülmedi. RT tedavisi planlandı. Hastanın operasyondan sonra yaşam süresi 17 ay olarak saptandı.

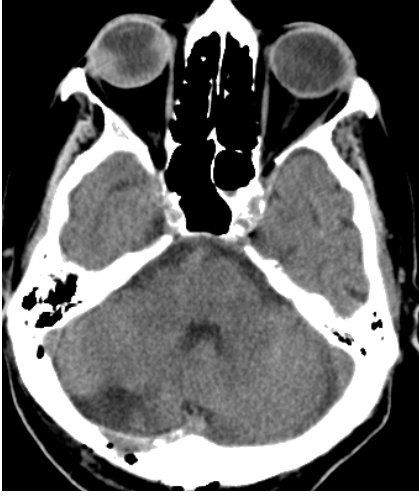
Olgu 3:

79 yaşında erkek hasta yürüme bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde ataksi mevcut. KPS: 80



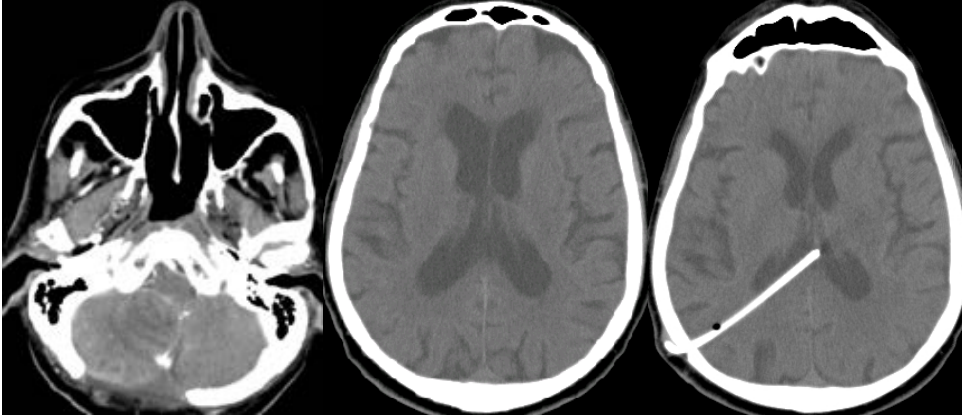
Resim15: Serebral BT a) Kontrastlı axial kesit; heterojen kontrastlanan santral hipodens kitle görünümü Serebral MRG b) T1 kontrastsız axial kesit; sağ serebellar bölgede hipointens görünümde kitle ve etrafındaki ödemin görünümü c) T2 sekans axial kesit; sağ serebellar bölgede 3x2 cm boyutlarında, etrafı hiperintens vazojenik ödem ile uyumlu kitle görünümü, d) T1 kontrastlı axial kesit e) T1 kontrastsız sagittal kesit; sağ serebellar bölgede hipointens görünümde kitle ve 4. ventrikülü oblitere etmiş, f) T1 kontrastlı sagittal kesit; sağ serebellar hemisferde postkontrast incelemede periferik ve santral kontrast tutulumu gösteren, periferinde vermise dek uzanan ödem-gliozis ile uyumlu görünüm,

Gross total tümör eksizyonu yapılan olguda operasyon sonrası nörolojik muayene normaldi. KPS: 100. Yapılan incelemelerde akciğer adenokarsinom saptandı.



Resim16: Cerrahi sonrası erken dönem yapılan kontrastsız BBT, axial kesit; sağ serebellar bölgede operasyon lojunda cerrahiye sekonder değişiklikler görülmekte

Hastaya cerrahi sonrası KT ve RT tedavisi uygulandı. Takiplerinin 7. ayında kusma ve baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaya kontrol tetkikler yapıldı. KPS:90

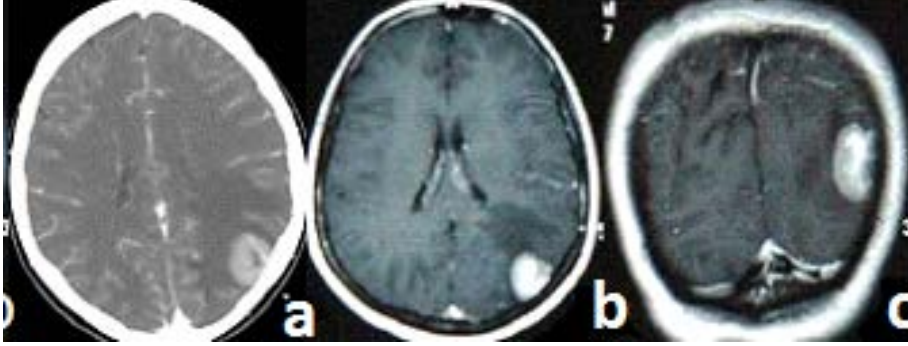


Resim17 : Cerrahi sonrası 7. ayda yapılan BBT **a)** kontrastlı axial kesit; sağ serebellar bölgede nüks tm görülmedi, **b)** BBT kontrastsız axial kesit; ventrikülomegali görülmekte, **c)** ventriküloperitoneal shunt operasyonu sonrası kontrastsız axial BBT; shuntın ventrikül ucunun ventrikül içinde olduğu ve ventrikül boyutlarında küçülme olduğu görülmekte.

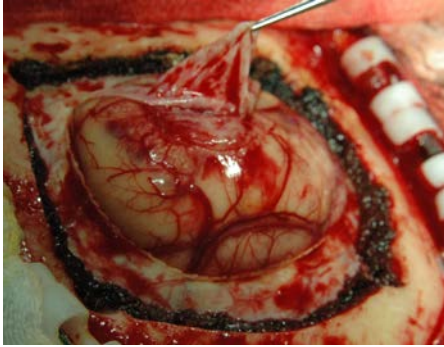
Hidrocefali tespit edilen olguya ventriküloperitoneal şant takıldı. Cerrahi sonrası KPS: 100. Hastanın operasyondan sonra yaşam süresi 10 ay saptandı.

Olgu 4:

41 yaşında kadın hasta, nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. KPS: 70. Meme karsinom tanısı ile 1 yıldır takipdeymiş. Histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom saptanmış ve KT tedavisi almış.

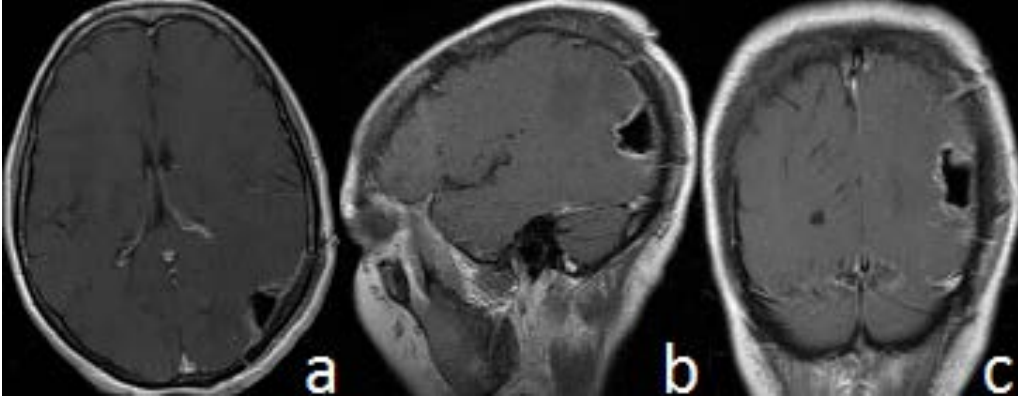


Resim18 : a)Kontrastlı axial BBT; Sol parietal bölgede heterojen kontrastlanan çevresi ödemli kitle Serebral MRG ;b)Axial kontrastlı kesit, c)Koronal kontrastlı kesit ; sol parietal bölgede 3x2 cm boyutlarında,kontrast tutan, etrafı ödemli kitle görünümü mevcut

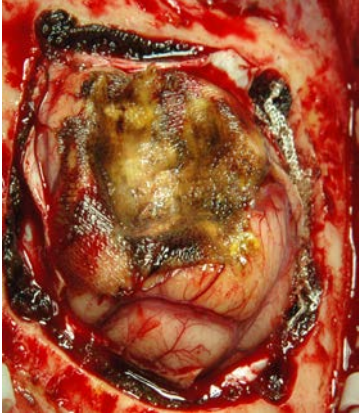


Resim19: Sol parietal bölgedeki metastatik tümörün peroperatif görünümü

Gros total tümör eksizyonu uygulanan hastanın operasyon sonrası yapılan nörolojik muayenesi normal. KPS:100



Resim20 : Serebral MRG a) Axial kontrastlı kesit, b) Sagittal kontrastlı kesit c) Koronal kontrastlı kesit; tümörün gros total eksize edildiği ve cerrahiye bağlı değişikliklerle birlikte kraniotomi alanı görülmektedir.

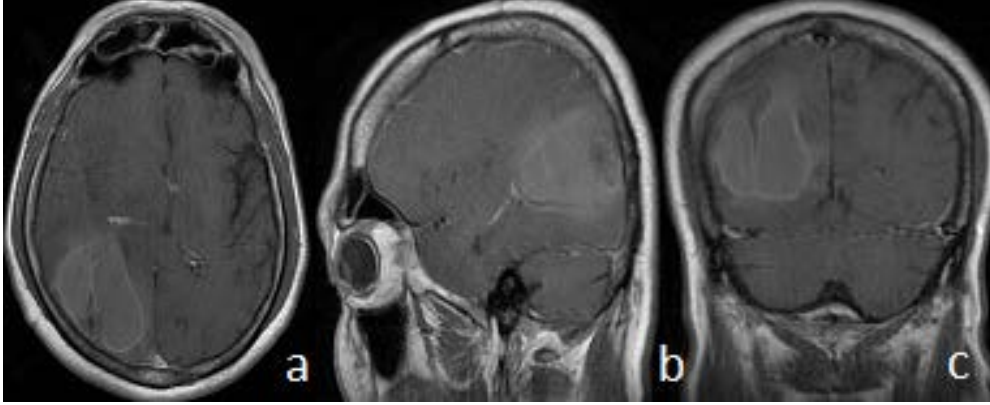


Resim21 : Peroperatif kitlenin total eksize sonrası görünümü

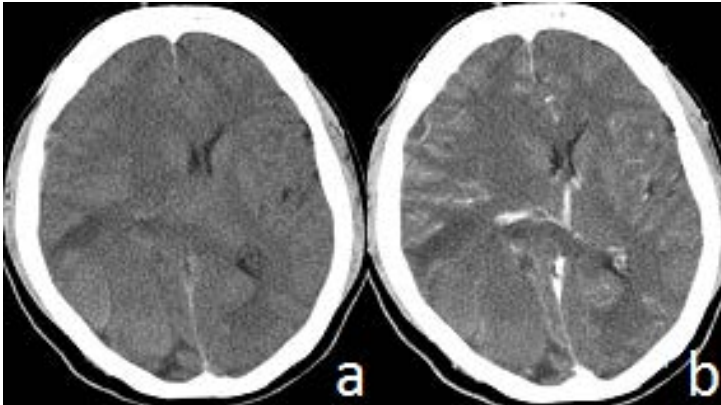
Cerrahi sonrası KT ve RT uygulanan olgu bu çalışmamızdaki en uzun yaşam süresine sahip olup, 32 aydır poliklinik kontrolü altındadır.

Olgu 5:

51 yaşında erkek hasta epileptik nöbet geçirme şikayetiyle başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde: sol gözde %80 görme kaybı mevcut. KPS: 80

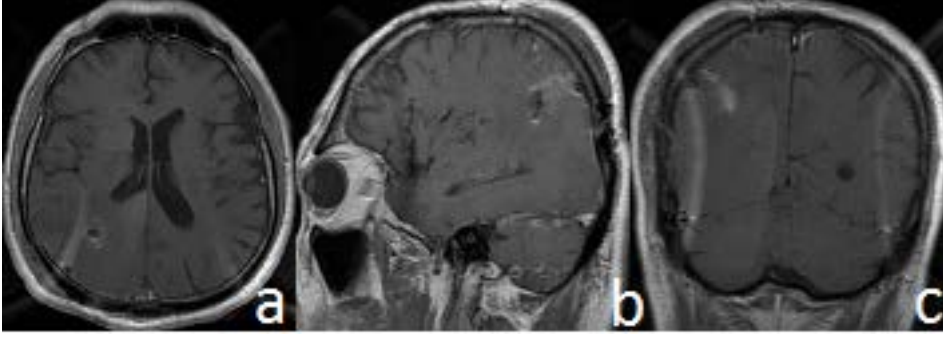


Resim22 : Serebral MRG **a)** Axial kontrastlı kesit, **b)** Sagittal kontrastlı kesit **c)** Koronal kontrastlı kesit; Sağ geri parietalde yaklaşık 5x4 cm boyutunda, heterojen kontrastlanan, etrafında vazojenik ödem olan kitle görünümü



Resim23 : **a)** Kontrastsız axial BBT; sağ geri parietal bölgede etrafı ödemli, orta hat shiftine neden olan izointens kitle **b)** Kontrastlı axial BBT ; sağ geri parietal bölgede heterojen kontrast tutan, etrafı ödemli metastaz tümörü.

Gros total kitle eksizyonu uygulanan hastanın operasyon sonrası yapılan nörolojik muayenesinde sol gözdeki görme kaybının %80 den %10'a gerilediği tespit edildi. Operasyon sonrası KPS:100 saptandı. Yapılan incelemelerde renal hücreli tümör saptandı.

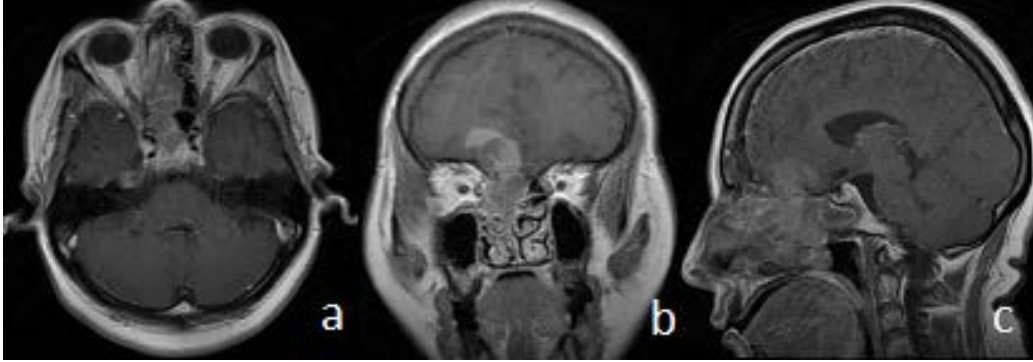


Resim24 : Serebral MRG **a)** Axial kontrastlı kesit, **b)** Sagittal kontrastlı kesit **c)** Koronal kontrastlı kesit; kitlenin gros total eksizyonu sonrası etrafında vazojenik ödem ve parietal kemikte kraniotomi defekti görülmektedir.

Hastaya cerrahi sonrası RT ve KT tedavisi uygulandı. Olgunun 11 aydır halen poliklinik kontrolleri devam etmektedir.

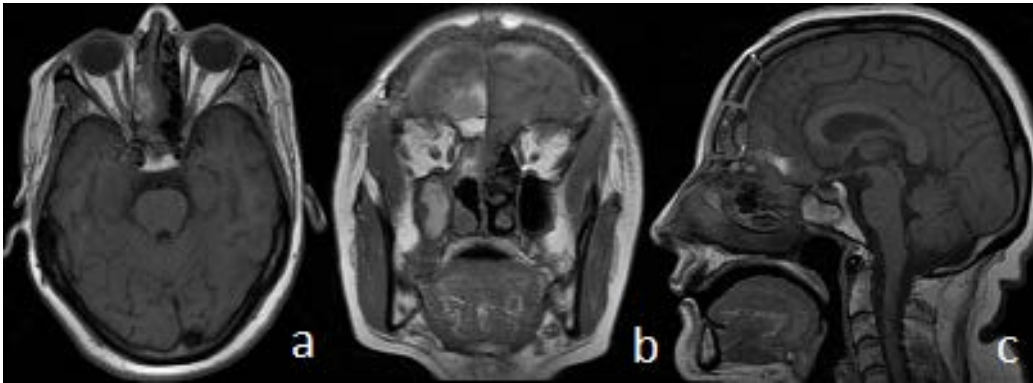
Olgu 6:

53 yaşında kadın hasta baş ağrısı ve epistaksis nedeniyle başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde letarjik olduğu ve KPS:70 olduğu tespit edildi.



Resim25 : Serebral MRG a) Axial kontrastlı kesit, b) Koronal kontrastlı kesit, c) Sagittal kontrastlı kesit; nazal kaviteden başlayarak ethmoid sinüsü dolduran, frontal sinüs ve posterior kesimde kısmen sfenoid sinüse uzanan, frontal lob girus rektusu düzeyinde 4x2 cm boyutlarında düzgün sınırlı ovoid konfigürasyonda olan ve kanama ile uyumlu ayrı bir komponenti bulunan heterojen kontrastlanma gösteren kitlesel lezyon

Barrow Level I açılışla birlikte nazal endoskop ile kombine yaklaşımla tümör gross total çıkartıldı. Cerrahi sonrası yapılan nörolojik muayene normal. KPS: 100. Yapılan incelemelerde malign melanom saptandı.

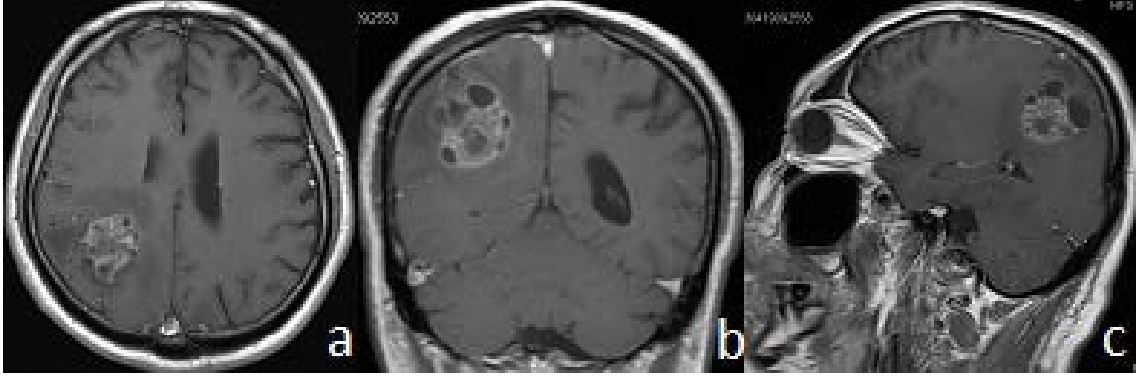


Resim26 : Serebral MRG a) Axial kontrastlı kesit, b) Koronal kontrastlı kesit, c) Sagittal kontrastlı kesit; cerrahi girişime bağlı kraniotomi defekti ve sağ frontobazal bölgede kemik defekti tamiri için yerleştirilen yağ, fascia ve doku yapıştırıcıya ait doku değişiklikleri görülmekte.

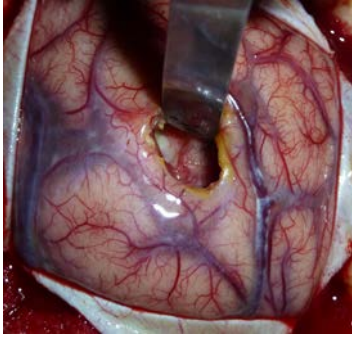
Hastaya cerrahi sonrası IFN ve RT tedavisi uygulandı. Operasyondan sonra yaşam süresi 6 ay saptandı.

Olgu 7:

55 yaşında erkek hasta akciğer adenokanser nedeni ile takip edilen hastanın sol üst ve alt ekstremitte kuvvet kaybı şikayeti olmuş. KPS:80

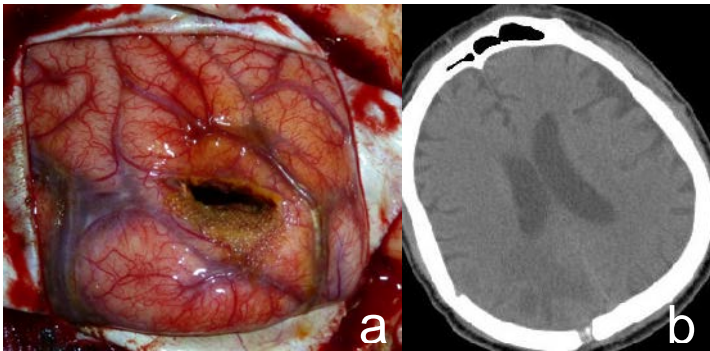


Resim27 : Serebral MRG a) Axial kontrastlı kesit, b) Koronal kontrastlı kesit, c) Sagittal kontrastlı kesit; sağ geri parietal bölgede, 3x4 cm boyutlarında, heterojen kontrastlanan, kistik komponentleri ile birlikte, etrafında ödem etkisi oluşturan kitle.



Resim28 : Sağ geri parietal bölgedeki kitlenin intraoperatif görünümü

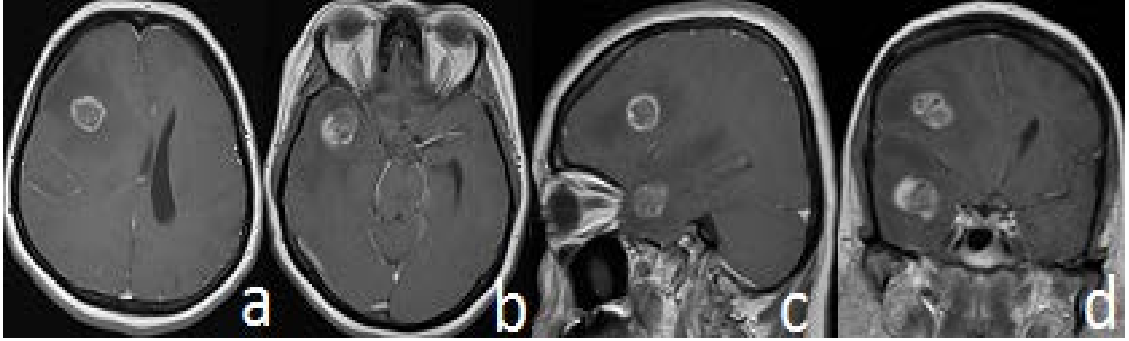
Gross total kitle eksizyonu yapılan hastanın cerrahi sonrası nörolojik muayenesi normal saptandı. KPS:100. Yaşam süresi 8 ay saptandı.



Resim29 : a) Kitlenin gross total eksizyon sonrası intraoperatif görünümü b) Kontrastsız axial BBT; cerrahi sekonder kraniotomi defekti ve sağ geri parietal bölgede ödem görünümü

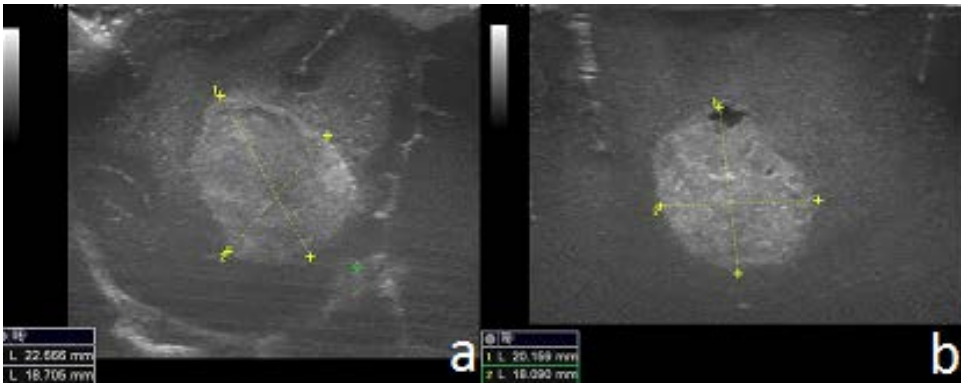
Olgu 8:

50 yaşında kadın hasta baş ağrısı şikayeti ile başvurdu. 2 yıl önce rektum karsinom saptanmış ve onkoloji kliniği tarafından hastaya kemoterapi tedavisi uygulanmış. Nörolojik muayenesi normal. KPS:100

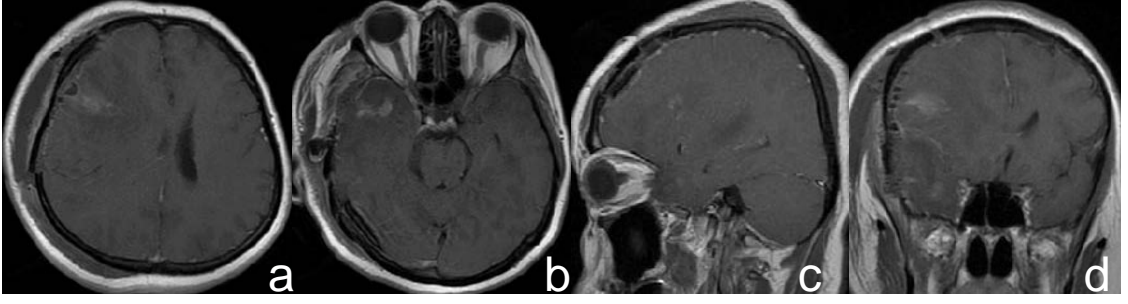


Resim30 : Serebral MRG **a)** Axial kontrastlı kesit; sağ frontal bölgede kitle, **b)** Axial kontrastlı kesit; sağ temporal bölgede kitle görünümü, **c)** Sagittal kontrastlı kesit, **d)** Koronal kontrastlı kesit; sağ temporal polde 22x19 mm ve sağ frontal lobda 18x15 mm boyutta, her ikisinin de etrafında ciddi ödem etkisi bulunan nodüler konfigürasyonlu, santrali nekrotik kitle görünümü.

Operasyonda geniş, frontotemporal kraniotomi yapıldı. Peroperatif ultrasonografi kullanılarak tümör yerleri tespit edildi. İki tümörde gross total eksize edildi. Operasyon sonrası ek defisit olmayan hastanın KPS: 100 saptandı. Cerrahi sonrası RT tedavisi aldı.



Resim31 : **a)** Peroperatif USG; sağ temporal kitlenin görünümü, **b)** Sağ frontoparietal kitlenin peroperatif USG görünümü



Resim32 : Serebral MRG **a) ve b)** Axial kontrastlı kesit, **c)** Sagittal kontrastlı kesit, **d)** Koronal kontrastlı kesit; cerrahiye bağlı kraniotomi alanı, sağ temporal ve sağ frontoparietal bölgede vasojenik ödem görülmekte

Hastaya cerrahi sonrası KT ve RT tedavileri uygulandı. Operasyon sonrası 14 ay yaşadı.

TARTIŞMA

Intrakranial metastazlar; mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen ve bazen tanısı primer kanserin tanısı ile beraber konulabilen lezyonlardır. Klinik belirtiler eşlik eden primer kanserin semptomları ve kemoterapi komplikasyonları nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Erişkinde en sık beyin metastazı oluşturan primer tümörler akciğer, meme, malign melanom, renal ve kolorektal kanserlerdir. Pediatrik yaş grubunda ise Ewing's sarkomu, rabdomiyosarkom, nöroblastom ve osteosarkom en sık beyin metastazına neden olan tümörlerdir. Kanserden ölenlerin otopsilerinde %25 oranında intrakranial metastaz saptanmıştır⁹⁸. Son yıllarda tanı ve tedavideki gelişmeler intrakranial metastaz insidansındaki artışta rol oynamaktadır.

Evre 1-2 akciğer kanserlerinde beyin metastazı insidansı %12-18 arasındayken, cerrahi sonrası primer akciğer tümöründe bu oran evreye ve histolojik tipe bağlı olarak %1-15 seviyesindedir. Akciğer kanseri nedeniyle tedavi gören olguların %50'sinde tanı aldıktan sonra beyin metastazı gelişme süresi ortalama 2 yıl olarak bildirilmektedir^{99,100}.

Beyin metastazları tek veya multipl olabilir. Multipl metastaz oranı soliter görülme oranından daha yüksektir. Kolon, meme ve renal hücreli kanser genellikle tek, malign melanom ve akciğer kanseri multipl metastaz geliştirme eğilimindedir. Beyin metastazlı hastalarda multiple metastaz oranı %33-75 olarak görülmektedir. Soliter metastazlar %40-50 oranında görülür ve sıklıkla supratentorial yerleşimlidir⁹⁸. Yayılım genellikle orta serebral arter yoluyla olmaktadır. Bu nedenle; metastazların yaklaşık %80'i serebral hemisferlerde, %15-17'si serebellumda ve %3-5'i bazal nükleuslar ve beyin sapında yerleşirler¹⁰¹. Çalışmamızda yer alan beyin metastazlı olguların 47'si (%71) supratentorial bölgede tespit edilmiştir. Kula ve arkadaşlarının 28 olguluk çalışmasında %54 oranında soliter tipte metastaz saptanmış olup, en sık lokalizasyon frontal lob olarak bildirilmiştir¹⁰³. Hsiung ve arkadaşlarının çalışmasında ise beyin metastazı en sık parietal lobda saptanmıştır¹⁰⁴. Çalışmamızda soliter tipte beyin metastazı %54,6 oranında saptandı ve en sık lokalizasyon parietal lob idi.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle kontrastlı MRG tetkikinin yaygın kullanımı ile metastaz saptanma oranı artmaktadır. Beyin metastazlarının %30-50'si cerrahi tedaviye aday olgulardır. Bizim çalışmamızda hastaların 30'una (%45,5) cerrahi rezeksiyon yapılabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon yapılamadığı durumlar; tek kraniotomi ile çıkartılamayacak multiple intrakranial metastaz varlığı, ekstrakranial metastaz varlığı, genel medikal sorunlar ve 3 aydan az sağkalımdır^{102,105}.

Akciğer kanserinde beyin metastazları genellikle primer kanser tanısından aylar sonra saptanır. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akciğer kanseri tanısı ile beyin metastazı tanısı arasındaki ortalama süre yaklaşık 8 ay olarak bulunmuştur¹⁰⁸. Bazı çalışmalarda akciğer kanseri tanısından sonraki iki-üç ay içinde gelişen metastazlar da senkron beyin metastazı olarak tanımlanmıştır^{106,107}.

Soliter beyin metastazlarının %22-30'u senkron olmasına karşın bu oran akciğer kanseri tanılı olguların yalnız %1'i senkron beyin metastazına sahiptir. Metakron metastazlar daha sık görülür. Cerrahi yapılan olgularda primer tümörün rezeksiyonu ile beyin metastazı gelişimi arasındaki ortalama süre 12 aydır^{105,109}. Çalışmamızda beyin metastazlı olgular içinde senkron beyin metastazı oranı %31,5, metakron metastaz oranı %68,2 idi.

Beyin metastazı sıklığı akciğer kanserinin histopatolojik alt tipi olan adenokarsinomda daha yüksek saptanmaktadır. Ferrigno ve Buccheri'nin çalışmasında, %20.8 oranıyla en sık beyin metastazı geliştiren akciğer kanseri tipinin adenokarsinom olduğu görülmüştür¹⁰⁸. Çalışmamızda olguların %25'inde adenokarsinom bulunmuştur.

Çoğunlukla beyin metastaz tanısı konulduktan sonra ekstrakranial metastazlar saptanmaktadır. Çalışmamızda ekstrakranial metastaz oranı %40 olarak bulunmuştur.

Beyin metastazı primer kanserin tipine bağlı olmaksızın semptomatiktir. Nörolojik semptomu olmayan olgularda, evreleme taraması yapıldığında bilgisayarlı tomografi ile beyin metastazını yakalama şansı %3 olduğu gösterilmekte, maliyet oranı yüksek olan bu incelemenin semptomlu hastalarda yapılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır^{101,106,109}. Ferrigno ve Buccherinin

yaptıkları bir çalışmada, beyin metastazlı hastaların %63'nün asemptomatik olduğu saptanmış ve semptomun tanındaki yeri anlamlı bulunmamıştır^{108,109}.

Kontrastlı beyin MRG, beyin metastazı saptanmasında bilgisayarlı beyin tomografisine göre daha sensitiftir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik beyin metastazı saptama oranı kontrastlı MRG da %17 bulunmuştur.

Beyin metastazlarında yaklaşık %50 olguda baş ağrısı saptanmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında da beyin metastazlı olgularda baş ağrısı (%35,7) en sık saptanan semptom olup, %50 olgunun asemptomatik olduğu saptanmıştır^{105,106-110}. Olgularımızda da en sık izlenen semptom baş ağrısı(%38,7) ve baş dönmesi(%10,6) olup, asemptomatik olgularımızın oranı %7,6 idi.

Beyin metastazları malign hastalığın son evresi olarak bilinir ve tanı anında sağkalım kısa olması nedeniyle geçici ve kısa süreli tedaviler uygulanır¹¹⁰. Tedavi şekillerinden biri olan kranial RT ile ortalama yaşam süresi üç-altı aydır. RT'nin geç komplikasyonları beyin atrofisi ve nekrozu, endokrin disfonksiyon ve demanstır^{111,112}. Radyasyona bağlı demans; hafıza kaybı, dikkat eksikliği, emosyonel labilite ile karakterize olup, birkaç hafta veya ay içinde hastalar yatağa bağımlı hale gelir ve semptomların başlamasından itibaren 1-48 ay içinde kaybedilirler¹¹³. Lee ve arkadaşlarının, 72 hastada yaptığı çalışmada radyasyona bağlı gelişen nekroz, deksametazon ile %35 oranında tedavi edilmiştir¹¹⁴.

Günümüzde beyin metastazlarında önerilen tedavi seçenekleri kortikosteroidler, KT, RT, cerrahi girişim, stereotaktik radyocerrahi teknikleri ve KT'dir. Hiç tedavi verilmeyen hastada sağkalım süresi dört hafta, steroid tedavisi ile iki-üç ay, KT ve RT ile üç-altı ay, kombine tedaviye metastaz cerrahisi eklenmesi ile 3,5-8 ay olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada tedavisiz olgularda ölümün, beyin metastazına sekonder geliştiği düşünülmektedir⁷². Çalışmamızda sadece kemoterapi ve radyoterapi alan olguların ortalama yaşam süreleri 5,1 ay, sadece cerrahi ve radyoterapi alan olguların ortalama yaşam süreleri 7,1 ay, cerrahi ile birlikte KT ve RT tedavisi uygulanan hastaların ortalama yaşam süresi 8,9 ay saptanmıştır.

Akciğer ve memenin primer kanserlerinde kemoterapiye yanıt oranları %56-82 düzeyinde olduğu bildirilmektedir. İdeal kemoterapi tedavi seçimi hem

sistemik hastalığa hem de beyin metastazına etkili olabilecek türden olmalıdır. En başarılı sonuçlar kemosensitif tümöre sahip hastalarda (KHAK, meme kanseri ve germ hücreli tümörler gibi) alınabilmektedir. Bu kemoterapötik ajanların dezavantajı ise kan-beyin bariyerini geçememeleri ve kan-beyin bariyerini bozarak metastaz ihtimalini arttırmalarıdır.¹⁰²⁻¹¹²

Hem primer tümörün hem de beyin metastazının komplet rezeksiyonu yada tedaviye radyoterapinin eklenmesi ile yaşam süresi artmaktadır. Cerrahi uygulanan hastaların 16'sında kranial radyoterapi uygulanmış, kombine tedavi uygulanan hasta sayısı 6 olarak bulunmuştur. Cerrahi yapılan hastaların ortalama yaşam süresi 8,7 ay iken cerrahi yapılmayan hastaların ortalama yaşam süresi 5,6 ay olduğu görülmüştür.

Sağkalımda etkili olduğu ileri sürülen faktörler; yaş, diğer organ metastazı, lenf bezi tutulumu ve tümör durumu, kanser tipi, metastaz şekli, nörolojik semptomların varlığı ve kemoterapidir^{104,106,116,118}. Lagerwaard ve arkadaşlarının saptadıkları en güçlü prognostik faktörler; performans durumu, steroid tedavisine yanıt ve sistemik hastalık bulgularının olup olmamasıdır. Histopatolojik tanı ve beyin metastazı lokalizasyonunun prognostik etkisi olmadığı görülmüştür¹¹⁹. Çalışmamızda, başvuru anındaki nörolojik durumda sağkalımda etkili faktörler arasında idi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda intrakranial metastaz saptanan olgularda klinik ve görüntüleme bulgularının sağkalıma etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Verileri eksik ve görüntü kalitesi yetersiz olan 14 olgu çalışma dışı bırakıldıktan sonra kalan 66 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

1. Çalışmamızda ortalama yaşam süresi 6 ay olup genel olarak literatürle uyumlu bulunmuştur.
2. Çalışmamıza alınan 66 olgunun 39'u erkek 27'si kadındı. Primeri akciğer kanseri saptanan olguların 25'i erkek, 4'ü kadındı.
3. Yaş grupları içinde 60 ve üzerinde olanların, ortalama yaşam süresi 4,8 ay olarak saptanmış ve diğer yaş gruplarına göre en düşük bulunmuştur.
4. Gruplar arasında mevcut kronik hastalıklar açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı(p=0.075)
5. Çalışmamızda intrakranial metastazlı hastalarda baş ağrısı %37.8, güç kaybı %7.6 ve baş dönmesi %10.6 en sık görülen şikayet nedenleriydi.
6. Gruplar arasında fizik muayene bulgularının ve şikayetlerin görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
7. Cerrahi yapılan 23 hastanın ortalama yaşam süresi 8,7 ay iken, cerrahi yapılmayan 28 hastanın ortalama yaşam sürelerinin 5,6 ay olduğu saptandı.
8. Olgularımız arasında primeri invaziv duktal karsinom olan 41 yaşında kadın hasta, sol parietal metastaz nedeni ile opere edilmiş ve sonrasında KT ve RT tedavileri alan hasta 32 aylık yaşam süresi ile en uzun yaşayan olgumuz olmuştur.
9. Tanı alma zamanı yönünden karşılaştırıldığında metakron tümörlerde ortalama yaşam süresinin 8,2 ay olduğu, senkron tümörlerde 6,3 ay olduğu tespit edildi.
10. Multiple ve soliter tümörler karşılaştırıldığında, multiple tümörlerde ortalama yaşama süresinin 6,1 ay olduğu, soliter tümörlü hastaların ortalama yaşam sürelerinin 8,4 ay olduğu saptandı.
11. Tüm olgularımızda en sık izlenen primer histolojik tanı adenokarsinomdu.

- 12.Çalışmamızda erkek hastalarda en sık intrakranial metastaz nedeni akciğer karsinomu iken, kadınlarda en fazla meme karsinomu olduğu saptanmıştır.
- 13.Diğer çalışmalarla uyumlu olarak metastaz yerleşim yeri en sık parietal (%36,4) ve frontal lob (%28,8) bulundu.

Sonuç olarak beyin metastazlı hastalarda ortalama yaşam süreleri düşük olmakla beraber, cerrahi varlığı, tanı alma zamanı ve soliter metastaz olması çalışmamızda ortalama yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir. Cerrahiyle birlikte RT kombinasyonu yapılan hastalar ile cerrahi yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında, kombine tedavi uygulanan hastaların ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olduğu ve hastaların nörolojik defisitlere bağlı ölmediği, primer tümör ve diğer organ yetmezliklerine bağlı yaşamlarını yitirdiği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Thomas SS, Dunbar EM. Modern Multidisciplinary Management of Brain Metastasis. *Curr Oncol Rep* 2010;12:34-40.
2. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastasis in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-3617.
3. K. Ogawa, Y. Yoshii, Y. Aoki et al., "Treatment and prognosis of brain metastasis from gynecological cancers," *Neurologia Medico-Chirurgica*, 2008, vol. 48, no. 2, pp. 57–62
4. Bucholz A. Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Karzinome des Zentralnervensystems. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. 1898;4: 183-210
5. Coutard H: Principles of x-ray therapy of malignant diseases; 1934, *Lancet* 2:1-8
6. Suki D: The epidemiology of brain metastasis. Sawaya R (ed). *Intracranial Metastasis: Current Management Strategies*, Malden, MA: Blackwell; 2004, pp. 20–35
7. Leksell L: The stereotactic method and radiosurgery of the brain *Acta Chir Scand*; 1951, 102:316-319,
8. Larsson B: Radiobiological fundamentals in radiosurgery. In Steiner L, Lindquist C (eds): *Radiosurgery: Baseline and Trends*. New York, Raven Press, 1992, pp3-14.
9. Leksell L: Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ; 1983, 46:797-803
10. Flickinger JC, Kondziolka D, Lundsford LD, et al.: A multi institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1994, 28: 797-802
11. Engenhart R, Kimmig BN, Hover KH, et al: Long-term follow up for brain metastases treated by percutaneous stereotactic single high-dose irradiation. *Cancer*; 1993, 71:1353-1361,
12. Joseph J, Adler JR, Cox RS, et al.: Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastasis: The influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol*; 1996, 14:1085-1092,

13. Kalknis SN The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastasis 2010
14. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985;35:219–26.
15. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:143–50
16. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastasis in patients diagnosed. The Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22:2865–72
17. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastasis from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579–92
18. Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A. Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo: Igaku-Shoin; 1982; 5:111-4
19. DeAngelis LM, Posner JB. Intracranial metastasis. In: DeAngelis LM, Posner JB, editors. *Neurologic complications of cancer*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 141–193
20. Stark AM, Stohring C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastasis: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci*. 2011;18:34–8
21. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastasis. *Arch Neurol*. 1988;45:741–4
22. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG,. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology*. 2005;65:908–11
23. Hubbs JL, Boyd JA, Hollis D. Factors associated with the development of brain metastasis: analysis of 975 patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116:5038–5046
24. Yawn BP, Wollan PC, Schroeder C. Temporal and genderrelated trends in brain metastasis from lung and breast cancer. *Minn Med*. 2003;86:32–7

25. Tomlinson BE, Perry RH, Stewart-Wynne EG. Influence of site of origin of lung carcinomas on clinical presentation and central nervous system metastasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42:82–8
26. Shi AA, Digumarthy SR, Temel JS, et al. Does initial staging or tumor histology better identify asymptomatic brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1:205–10
27. Stemmler HJ, Heinemann V. Central nervous system metastasis in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a treatment challenge. *Oncologist*. 2008;13:739–50
28. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5658–63
29. Musolino A, Ciccolallo L, Panebianco M et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer*. 2011;117:1837–1846.
30. Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastasis. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114:769–79.
31. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastasis from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg*. 2000;93:9–18
32. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*. 2011;77:379–84
33. Mongan JP, Fadul CE, Cole BF. Brain metastasis from colorectal cancer: risk factors, incidence, and the possible role of chemokines. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8:100–5
34. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastasis. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78:1781–8

35. Giordana MT, Cordera S, Boghi A. Cerebral metastasis as first symptom of cancer: a clinico-pathologic study. *J Neurooncol.* 2000;50:265–73
36. Graus F, Walker RW, Allen JC: Brain metastasis in children. *J Pediatr* 1983; 103:558-561,
37. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, et al. Brain metastasis in children with solid tumors. *Cancer.* 1997;79:403–10
38. Kleinschmidt Demasters B. K. et al. Dural metastases: a retrospective surgical and autopsy series. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2001, 125.7: 880-887.
39. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, et al: Metastatic brain tumors. In Kaye AH, Laws ER (eds): *Brain Tumors. An Encyclopedic Approach*, 2nd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001:999-1026.
40. Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, Seiki M: A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells.. 1994 Jul 7;370(6484):61-5
41. Bladergroen BA, Meijer CJ, ten Berge RL, Hack CE, Muris JJ, Dukers DF, Chott A, Kazama Y, Oudejans JJ, van Berkum O, Kummer JA Blood: Expression of the granzyme B inhibitor, protease inhibitor 9, by tumor cells in patients with non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma: a novel protective mechanism for tumor cells to circumvent the immune system?. 2002 Jan 1;99(1):232-7
42. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. 2001 May 24;411-18
43. R K Saiki, P S Walsh, C H Levenson, and H A Erlich. Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 August; 86(16): 6230–6234
44. Handa S, Maruyama N, Ishigami A. Over-expression of Senescence Marker Protein-30 decreases reactive oxygen species in human hepatic carcinoma Hep G2 cells. 2009 Oct;32(10):1645-8

45. X Zhou, Z Deng, D A Hopwood, and T Kieser. Characterization of phi HAU3, a broad-host-range temperate streptomyces phage, and development of phasmids.. J Bacteriol. 1994 April; 176(7): 2096–2099
46. Barrabés S, Pagès-Pons L, Radcliffe CM, Tabarés G, Fort E, Royle L, Harvey DJ, Moenner M, Dwek RA, Rudd PM, De Llorens R. Glycosylation of serum ribonuclease indicates a major endothelial origin and reveals an increase in core fucosylation in pancreatic cancer. 2007 Apr; 17(4):388-400
47. Santarelli JG, Sarkissian V, Hou LC, Veeravagu A, Tse V, Molecular events of brain metastasis, Neurosurg Focus, 2007: 22(3)
48. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastasis from melanoma: A retrospective study of 91 patients. J Neurosurg 2000;93:9-18
49. Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. Neurology 2005;65:908-11
50. Menter DG, autocrine/oaracrine growth factors in brain metastasis. Clin Exp Metastasis 1995; 13:67-88
51. Bammer R. Basic principles of diffusionweighted imaging. Eur J Radiol 2003; 45(3): 169-184
52. Mehdizade A, Somon T, Wetzel S, et al. Diffusion weighted MR imaging on a low-field open magnet. J Neuroradiol 2003; 30(1): 25-30.
53. Zhu M, Dai J, Li S. Cerebral angiography and MR perfusion images in patients with ischemic cerebral vascular disease. Chin Med J (Engl) 2002; 115(11): 1687-1691
54. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: Teknik prensipler uzak ve sorunlar. Tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi. 2003 9:309-314
55. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA: Neuroimaging of metastatic brain disease. Neurosurgery Nov, 2005; 57(5 Suppl):S10- 23
56. Kwock L, Smith JK, Castillo M, Ewend MG, Cush S, Hensing T, Varia M, Morris D, Bouldin TW. Clinical Applications of Proton MR

- Spectroscopy in Oncology. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1(1): 17-28
57. Shigeno K, Igawa M. MRI and proton MR spectroscopy. *Nippon Rinsho* 2002; 60 Suppl 11: 128-132.
 58. Fink, Kathleen R, et al Imaging of brain metastases. *Surgical Neurology International*,2013, 4.Suppl 4:S209
 59. Parrish T. Functional MR imaging. *MRI Clin North Am* 1999;7: 765-782
 60. Bradley WG, Chen DY, Atkinson DJ, Edelman RR. Fast Spin-Echo and Echo-Planar Imaging. In: Stark DD, Bradley WG. eds. *Magnetic Resonance Imaging*. Third ed. Mosby, St Louis, 1999, 125- 157
 61. Yesildag A, Oyar O. Manyetik rezonans görüntüleme fizigi. Oyar O, Gülsoy UK ed. *Tıbbi Görüntüleme Fizigi*. Tisamat Basım, Ankara, 2003: 281-372
 62. Miller JH, McKinstry RC, Philip JV, et al. Diffusion-tensor MR imaging of normal brain maturation: a guide to structural development and myelination. *AJR* 2003; 180(3): 851-859
 63. Kramer, Kim, et al. Neuroblastoma metastatic to central nervous system. *Cancer*, 2001, 91.8: 1510-1519
 64. Belohlavek OB, Simonava G, Kantorova I, Novotni JJr, Li R: Brain metastasis after stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife: Can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumor progression. *Eur J Nucl Med mol Imaging* 2003; 30 (1):96-100
 65. Engelken J.D., Muhonen M.G., Experience with High-dose Gadolinium MR Imaging in the Evaluation of Brain Metastasis *Am J. Neuroradiol*,1992; 13:335-347
 66. Accuracy of Positron Emission Tomography for Diagnosis of Pulmonary Nodules and Mass Lesions: A Meta-analysis. Michael K. Gould, Courtney C. Maclean, Ware G. Kushner, Chara E. Rydzak and Douglas K. Owens. *JAMA*, 2001; 7: 914
 67. Macchiarini P, Bounaguid IR, Hardin M, et al.: Results and prognosis factors of surgery in the management of non smallcell lung cancer with solitary brain metastasis.*Cancer* 1991; 68:300-304,

68. Loeffler J.S, Patchell R.A, Sawaya R. Metastatic Brain Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th Edition Philadelphia, Lippincot-Raven 1997, 2523-2536
69. Nutt S.H, Patchell R.A, İntrakranial Hemorrhage Associated with Primary and Secondary Tumors Neurosurg Clin. North Am, 2008, 3:591-605,192
70. Kizir A,Küçüçük S. Onkolojik aciller II (Radyasyon onkolojisinde aciller). In: Topuz E, Aydınler A, Karadeniz AN, eds. Klinik Onkoloji. İstanbul: İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1.Baskı, 2004. P.305-10
71. Galicich J.H, Arbit E, Wronski M. Metastatic Brain Tumors Neursurgery (Eds) Wilkins R.h, Rengechary S.S 2nd Edition Vol 1B, Newyork, McGraw-Hill. 1996, 807-821.
72. Ranasinghe MG,sheehan JM. Surgical management of brain metastasis. Neurosurg Focus.2007; 22(3):E2
73. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2005;31(4):256-73.
74. Ewend MG, Elbabaa S, Carey LA. Current treatment paradigms fort he management of patients with brain metastasis. Neurosurgery 2005, 57(5 suppl):66-77.
75. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al : Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. J Neurosurg 1995, 83:600.
76. Smalley SR, Schray MF, Laws ER, et al: Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis. Association with pattern of failure and survival. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 1987, 13:1611
77. Patchell R.A, Brain metastasis. Neurol Clin, 1991, 9:817-832
78. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME : Surgical treatment of multiple brain metastasis. J Neurosurg, 1993, 79:210-218
79. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastasis: the indispensable role of surgery. J Neurooncol 2009;92(3): 275–82

80. Iwamoto FM, Omuro AM, Raizer JJ, et al. A phase II trial of vinorelbine and intensive temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastasis. *J Neurooncol* 2008; 87(1):85-90
81. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, et al. Recurrent brain metastasis from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152(11):1887-92
82. Hear F., Patterson R.H : Surgery for metastatic intracranial neoplasms cancer,1972; 30:1241-1251
83. Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastasis trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):155-9.
84. Safdari H, Fuentes JM, Dubois JB, et al. Radiation necrosis of the brain: Time of onset and incidence related to total dose and fractionation of radiation. *Neuroradiology* 1985; 27:44-47
85. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 2003; 9:180-188
86. Crossen JR, Garwood D, Glastein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994; 12:627-642
87. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastasis. *Oncology (Williston Park)* 1999;13(7):941-54, 957-61
88. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastasis trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745- 51.
89. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastasis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(5):308-15.
90. Larson D.A., Flickinger J.C., Loeffler J.S. The Radiobiology of Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 25:557-566

91. Loeffler J.S. , Flickinger J.C. , Shrieve D.C. Radiosurgery for the Treatment of Intracranial Lesions Important Advances in Oncology, Philadelphia J.B. Lippincott. 1995,141-164
92. Alexander III E. , Moriatry T.M., Davis R.B. Stereotactic Radiosurgery for the Definitive, Noninvasive Treatment of Brain Metastasis. J Natl Cancer Ins,1995; 87: 34-38
93. Schuette W: Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. Lung Cancer 33(Suppl.1),2001; 99-107
94. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastasis: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. J Neurooncol 2010;96:71-83.
95. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastasis: a phase II randomised trial. Int j Radiat Oncol Phys 2005;61(1):185-191.
96. F Grossi, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A: The role of the systemic chemotherapy in the treatment of brain metastasis from small cell lung cancer. Crit Rev Oncol Hemat 2001; 37: 6167
97. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B. A randomised trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996; 78(7): 1470-1476.
98. Mehta M, Tremont-Lukats IW. Evaluating and management of brain metastasis. In: Pery MC, ed. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2002:375-82.
99. Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, et al. Detection of brain metastasis in potentially operable non-small cell lung cancer. 1999; 115:714-19.
100. Ellis R, Gregor A. The treatment of brain metastasis from lung cancer. Lung Cancer 1998;20:81-4.

101. Bergqvist MM, Brattsrom D, Benmarker H, et al. Irradiation of brain metastasis from lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer* 1998;20:57-6
102. Pachell RA. Treatment of brain metastasis. In: Pery MC. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2002: 83-91.
103. Kula Ö, Bayrak Kula N, Bayram H ve ark. Primer akciğer kanserlerinde beyin metastazları. 20. Yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları, 1995;147-52
104. Hsiung CY, Leung SW, Wang CJ, et al. THA prognostic factors of lung cancer patients with brain metastasis treated with radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology* 1998;36:71-7.
105. Olak J, Ferguson MK. Surgical management of second primary and metastatic lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung cancer: Principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:730-41
106. Bonette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastasis. *Chest* 2001;119:1469-75.
107. Gülhan M, Ertürk A, Canbakan S ve ark. Akciğer kanserinde beyin metastazı: 44 hastanın retrospektif analizi. *Solunum Hastalıkları* 2002;13:256-64.
108. Ferrigno D, Buccheri G. Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994;106:1025-9
109. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer-where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1166-96
110. Yılmaz U, Ediboğlu H, Yasan H ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin başlangıç evrelemede bilgisayarlı beyin tomografisi. *Solunum Hastalıkları* 1998;9:443-51.
111. Shadidi H, Kvale PA. Long-term survival following surgical treatment of solitary brain metastasis in non-smallcell lung cancer. *Chest* 1996;109:271-6.

112. Kelly K, Bunn Jr PA. Is it time to re evaluate our approach to the treatment of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;20:85-91.
113. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998; 245:695-708,
114. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:75-85
115. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastasis. *J Clin Oncol* 2002;20:3644-50.
116. Rodrigus P, de Brouwer P, Raoymakers E. Brain metastasis and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001;32:129-36.
117. Minotti V, Crino L, Meacci ML, et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastasis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;20:93-8
118. Penel N, Birchet A, Prevost B, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastasis from lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:143-54.
119. Lagerwaard FJ, Lavendag PC, Nowak PJ, et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastasis: A review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:795-803

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografi
b-FBF	: Bazal fibroblast büyüme faktörü
BM	: Beyin metastazı
BOLD	: Blood Oxygen Level Dependent
Co	: Kolin
Cr	: Kreatin
DTG	: Diffüzyon tensör görüntüleme
EPI	: Echoplanar imaging
E-selektin	: Endotelyal selektinler
Glu	: Glutamin
IBF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KPS	: Karnofsky performans skalası
KT	: Kemoterapi
Lac	: Laktat
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
NAA	: N-asetil aspartat
NGF	: Nerve growth factor
NGF	: Nerve growth factor
NINCDS	: National Institute of Neurological and Communicative Disorders
PDBF	: Trombositten türeyen büyüme faktörü
PET	: Positron emission tomography
pMRG	: Perfüzyon magnetik rezonans görüntüleme
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
sMRG	: Spektroskopi magnetik rezonans görüntüleme
SPECT	: Single photon emission tomography
SRC	: Stereotaktik radyocerrahi

TBRT : Total beyin radyoterapi tedavisi
TNF : Tümör nekroz faktörü
USG : Ultrasonografi
VEBF : Vasküler endotelyal büyüme faktörüdür

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Resimler	Sayfa No
Resim1 : (Akciğer adenokarsinom ve yaptığı multiple serebral metastaz tümörler)	11
Resim2 : (Malign melanomlu olgularda serebral metastazlar)	12
Resim3 : (Nöroblastomlu olgu)	14
Resim4 : (Serebral MRG, serebral metastazlı olgular)	19
Resim5 : (Bilgisayarlı beyin tomografisi)	20
Resim6 : (Kontrastlı ve kontrastsız BBT)	21
Resim7 : (Testis karsinomlu olgu preop serebral MRG)	37
Resim8 : (Testis karsinomlu olgunun postop erken dönem BBT)	37
Resim9 : (Testis karsinomlu olgunun postop geç dönem serebral MRG)	38
Resim10 : (Toraks BT ve direk akciğer PA grafisi)	39
Resim11 : (Serebral MRG; akciğer adenokarsinomun serebral metastazı)	39
Resim12 : (İntraoperatif kitle görünümü ve USG görünümü)	39
Resim13 : (Primeri akciğer adenokarsinom olan olgunun, erken dönem postop serebral MRG)	40
Resim14 : (Primeri akciğer adenokarsinom olan olgunun, 9 ay sonra yapılan kontrol serebral MRG)	40
Resim15 : (Sağ serebellar metastaz tümör, preop serebral MRG)	41
Resim16 : (Sağ serebellar metastaz tümör, erken dönem BBT)	42
Resim17 : (Sağ serebellar metastaz tümörünün 7 ay sonra yapılan kontrol BBT)	42
Resim18 : (Sol geri parietal serebral kitle)	43
Resim19 : (Sol geri parietal bölgedeki metastaz tümörün peroperatif görünümü)	43
Resim20 : (Sol geri parietal bölgedeki metastaz tümörün, postop serebral MRG)	44
Resim21 : (Sol geri parietal bölgedeki metastaz tümörün total eksizyon sonrası peroperatif görünümü)	44
	70

Resim22 : (Serebral MRG; sağ geriparietal metastaz tümör)	45
Resim23 : (BBT; sağ geriparietal metastaz tümör)	45
Resim24 : (Sağ geriparietal metastaz tümörün postop serebral MRG)	46
Resim25 : (Serebral MRG; serebral metastaz yapmış, malign melanomlu olgu)	47
Resim26 : (Malign melanomulu, serebral metastaz yapan olgunun postop yapılan serebral MRG)	47
Resim27 : (Serebral MRG; sağ geri parietal bölgede metastaz tümörü)	48
Resim28 : (Sağ geri parietal bölgedeki kitlenin intraoperatif görünümü)	48
Resim29 : (Sağ geri parietal bölgedeki kitlenin total eksizyon sonrası İntraoperatif görünümü ve postop BBT)	48
Resim30 : (Sağ temporal ve sağ frontoparietal bölgeye serebral metastaz yapmış, rektum karsinomlu olgu)	49
Resim31 : (Sağ temporal ve sağ frontoparietal bölgedeki metastaz tümörlerin peroperatif USG görünümleri)	49
Resim32 : (Sağ temporal ve sağ frontoparietal bölgedeki serebral Metastazların postop serebral MRG)	50

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo1 . Karnofsky performans skalası	22
Tablo2 . Metastatik lezyonların yerleşim yerleri	29
Tablo3 . Hastaların başvuru anındaki semptomları	30
Tablo4 . Metastazların histopatolojik alt tipleri	31
Tablo5 . Cinsiyet ve yaş grupları ile ortalama sağkalım süreleri arasındaki ilişki	31
Tablo6 . Metastazların histopatolojik alt tipleri	32
Tablo7 . Cerrahi tedavi ile ortalama sağkalım süresi arasındaki ilişki	33
Tablo8 . İntrakranial metastaz tanı alma zamanı ile ortalama yaşam süresine etkisi	34
Tablo9 . İntrakranial metastaz tümörlerin soliter/multiple olması ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişki	34
Tablo20. İntrakranial metastatik tümörlü hastaların tedavi gruplarına göre dağılımları	35