

Beyin Metastazlarının Cerrahi Tedavisi

Surgical Treatment of Brain Metastasis

ÖZ

Sistemik kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı gelişmektedir. İntrakraniyal lezyonlar arasında metastazlar primer beyin tümörlerinden 10 kat fazla görülmektedir. Yetişkinlerde saptanan beyin metastazları en sık, %50-60 akciğer, %15-20 meme, %5-10 deri ve %4-6 gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler ve hastaların bu teknolojilere kolay ulaşabilmesi ile primer tümörün tanısı erken koyulabilmekte, hastalar daha uzun yaşatılabilmekte ve sonucunda beyin metastazlarının görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Lokal olarak santral sinir sistemi metastazlarının kontrol edilebilmesi ile, günümüzde hastalar daha sık ekstrakraniyal, kafa içindeki tümörün kontrol edilmediği durumlarda ise hastalar nörolojik sebeplerden dolayı kaybedilmektedir. Bu nedenle birinci öncelik lokal kontrolün sağlanmasıdır. Daha az invaziv olması ve metastatik tümörlerdeki açık etkinliğinden dolayı stereotaktik radyocerrahi de hızla artan bir oranda alternatif tedavi yöntemleri arasında yerini almaktadır. Ancak cerrahi beyin metastazlarının tedavisinde halen en büyük destektir. Cerrahide uygulanan yeni teknikler ile daha önceleri çıkarılamaz denilen tümörler çok düşük morbidite oranlarıyla çıkarılabilmektedir. Kombine tedavilerle (cerrahi, tüm beyin radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi) hastaların yaşam süreleri daha da uzatılabilmektedir. Cerrahi ve radyocerrahi ile birlikte tüm beyin radyoterapi, normalde beyin metastazlarında 1-2 ay olan ortalama yaşam süresini 6-12 aya kadar yükseltmiştir. Lokal kontrolün sağlanması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması beyin metastazlı hastaların tedavi seçeneklerini düşünürken birincil önceliktedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Beyin, Metastaz, Cerrahi, Radyocerrahi, Etiyopatogenezi

ABSTRACT

Brain metastases are seen in 1/3 of systemic cancer patients and are 10 times more common than primary brain tumors. Most of these tumors are sourced from the lung (50-60%), breast (15-20%), melanomas (5-10 %) and the gastrointestinal tract (4-6%). With the early diagnosis of primary tumors due to the evolution in diagnostic techniques, patients survive longer and metastases become more frequent. Patients die due to other systemic reasons with the local control of these lesions but they die due to neurological symptoms if the metastasis cannot be controlled. Therefore the priority of the treatment must be local control of the brain metastasis. Stereotactic radiosurgery is used more often as a treatment option for the metastasis as it is less invasive and more effective than other methods. With the evolution of surgical techniques, surgery is still the gold standard in the treatment of metastasis. Combined treatments (different combinations of surgery, radiosurgery and whole brain radiotherapy) have prolonged the median survival from 1-2 months to 6-12 months. However, the quality of life of the patients should always be kept in mind when choosing the treatment option for metastases.

KEY WORDS: Brain, Metastasis, Surgery, Radiosurgery, Etiopathogenesis

Alparslan KIRIK¹

Tufan CANSEVER²

Ersin ERDOĞAN³

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 13.06.2008

Kabul Tarihi : 19.09.2008

Yazışma adresi:

Tufan CANSEVER

GATA Nöroşirürji AD Etilik/Ankara /Turkey
06018

Telefon : 0090-532-615-77-89

Faks : 0090-312-304-53-00

E-posta : drtufan@gmail.com

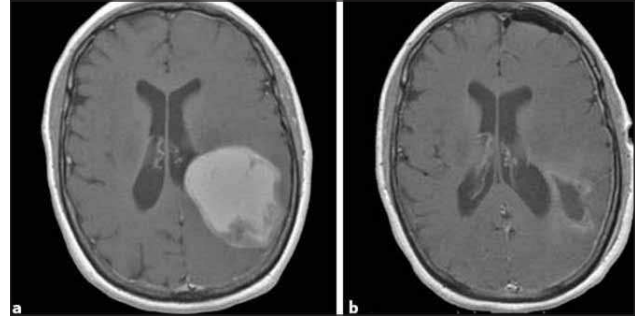
GİRİŞ

Sistemik kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde beyin metastazı gelişmektedir (20). Her geçen gün artan kanser görülme oranı ve saldırgan tedavi sonucu, uzayan yaşam beklentisi göz önünde bulundurulduğunda metastazların görülme sıklığının da artacağı aşîkârdır. İntrakranyal lezyonlar arasında, metastazlar primer beyin tümörlerinden 10 kat fazla görülmektedir (5). Bir beyin cerrahının kariyeri boyunca en sık karşılaşacağı intrakranyal lezyonların klinik gelişimlerine, tanı ve tedavi seçeneklerine hâkim olup hastanın mevcut durumuna göre yön belirlemelidir.

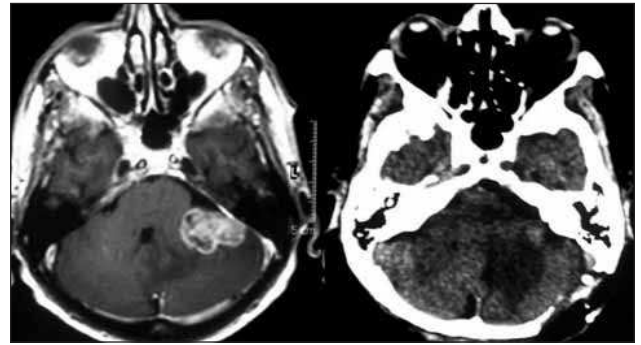
Yetişkinlerde en sık karşılaşılan metastatik lezyonlar; %50-60 akciğer, %15-20 meme, %5-10 deri ve %4-6 gastrointestinal sistem kaynaklıdır. (2,35,37,42,60) Sistemik kanserlerin beyin metastazları değişik oranlarda gözükmemektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı koyulan hastaların %10-14'ünde beyin metastazı tanısı birlikte koyulurken, meme kanserlerinde durum biraz daha farklıdır, yani metastaz görülme oranı düşüktür; hem daha geç dönemde görülür, hem de hastaların yaklaşık %78'inde lezyonlar birden fazladır. (13,42) Serebral metastazların arteriyel beslenme alanlarının kesişim bölgeleri olan watershed alanlarda olma yatkınlığı vardır, özellikle orta ve arka serebral arterlerin karıştığı bölgelerle ön ve orta serebral arterlerin beslenmesinin karıştığı bölgelere daha sık yerleşirler (Şekil 1) (11). Ayrıca komşuluk yoluyla meningeslere veya kafa tabanına yerleşebilirler (38). Bu tip yayılım daha çok kemik yayılımına yatkınlık gösteren prostat veya meme kanserlerinde görülür

Arka çukur metastazları yüksek oranda Batson pleksu yoluyla; gastrointestinal sistem, mesane, böbrek ve uterusu yerleşen retroperitoneal tümörlerden kaynaklanır (Şekil 2)(11).

Cerrahi ve radyocerrahi ile birlikte tüm beyin radyoterapi (TBRT), normalde beyin metastazlarında 1-2 ay olan ortalama yaşam süresini 6-12 aya kadar yükseltilmiştir (42). Lokal olarak merkezi sinir sistemi (MSS) metastazlarının kontrol edilebilmesi, hastaların ekstrakraniyal sebeplerle kaybedilmesine neden olurken, kafa içindeki tümörün kontrol edilmediği durumlarda hasta büyük bir olasılıkla nörolojik sebeplerden dolayı kaybedilir. Lokal kontrolün sağlanması ve hastanın



Şekil 1: Beyaz gri cevher sınırına yerleşerek sol lateral ventriküle uzanım gösteren metastaz olgusu (sol: ameliyat öncesi; sağ: ameliyat sonrası).



Şekil 2: Yüzük hücreli mide karsinomu olan hastanın arka çukur metastazı (sol: ameliyat öncesi; sağ: ameliyat sonrası).

yaşam kalitesinin artırılması beyin metastazlı hastaların tedavi seçeneklerini düşünürken birincil önceliktedir (14).

Uygulanan yeni tekniklerle çıkarılamaz denilen tümörlerin daha az morbiditeyle çıkartılabilmesi ve tümör yükünün azaltılması, halen cerrahiye metastaz tedavisinin en önemli seçeneklerinden biri kılmaktadır.

Etyopatogenez

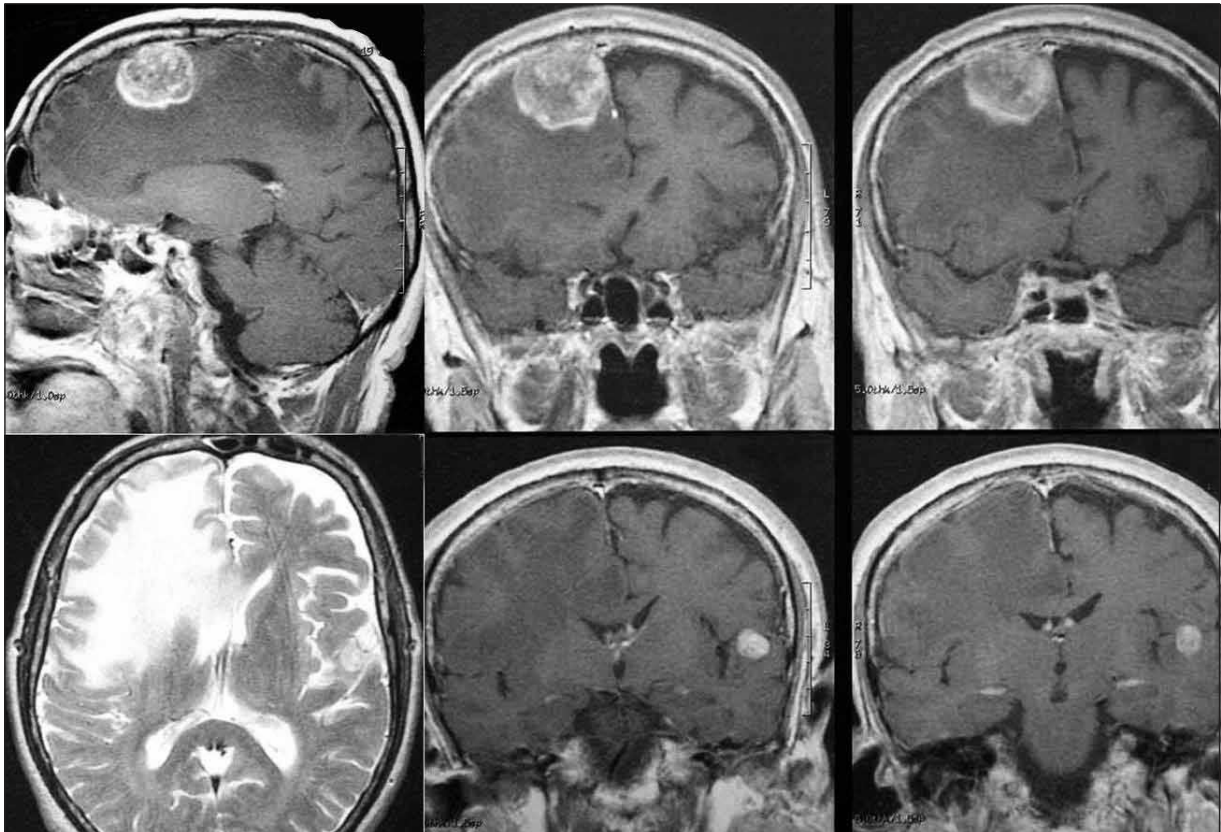
Beyin, sistemik tümörlerin metastaz yapmaları için uygun bir ortam olarak bilinir ve birçok kanser tipinin metastazının sebebi bu olarak kabul edilirdi. Ancak metastazların beyine yerleşme nedeninin biraz daha farklı olduğu, Santerelli ve ark. tarafından bildirilmiştir(48). Bu farklı düşüncüyü irdelemeden önce kısaca beyin metastazının oluşum mekanizmasını incelersek; Tümör 1-2 cm çapına ulaşmasının ardından beslenmesi ve büyümesi için neovaskülerizasyonu uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılar. Bu sırada bazal membran invazyonu ve immüniteden kaçmak amacıyla matriks-metalloproteinaz (MMP) ile yüzeyindeki adhezyon moleküllerinden kurtulur. Bunu integrin ve adheran moleküllerindeki

değişiklikle sağlar. E-cadherin, N-cadherin'e dönüşür ve hücre hareket kabiliyeti kazanır (E-cadherin => invazyon; N-Cadherin => mobilite). Tümör, etrafındaki inflamatuvar hücrelerden salınan kemokin ve sitokinlerle, stroma ve ekstrasellüler matriksi bozarak VEGF salınımını artırır ve migrasyona başlar. Endotel içinde olan kanser hücreleri trombosit ve diğer aggregasyon hücreleri ile çevrelenerek korunur (15). Ancak ilk 24 saat içinde kanser hücrelerinin sadece %1,5'i sağlam kalabilmektedir (44). Kanser hücreleri; doku belirteçleri, fibrinojen, fibrin ve trombini bağlayarak dolaşımı yavaşlatır, artmış tümör nekroze edici belirteç- (TNF-) salınımı, endotel hücresinde E-selektin ve P-selektin salınımını tetikler ve damar duvarına yapışarak hücre kendini bu şekilde durdurur (24,34). Endotele yapışıp birleşen bu hücrelerin ekstrasvasyonu, genelde lokal proinflamatuvar veya hipoksik bölgelerde gerçekleşir. Genelde hücrelerin embriyolojik olarak aynı orijinden kaynaklandığı organlara metastaz yaptığı düşünülmektedir. Buna örnek olarak nöral krestten kaynaklanan melanomların metastaz yaparken leptomeninksli tercih etmesi gösterilebilir. Ek olarak;

kolorektal kanser hücrelerinin yayılımında rol oynayan gen ile serebellum gelişiminde rol oynayan genin (SNAI-1L1 ve SNAI-2) aynı olması ve kolorektal kanserlerin metastaz yaparken daha sıklıkla serebellumu tercih etmesi bu hipotezi desteklemektedir (Şekil 2)(30,53). Metastaz sırasında primer tümörden üretilen VEGF, myelo- ve endotel-yoprogenitördür ve kemikiliğini uyararak neovaskülerizasyonla tümörün üreyebileceği bir ortam yaratır. (56).

Radyoloji

İntraparankimal metastazlar tipik olarak birden çok, çevresel kontrast tutan, gri-beyaz cevher sınırında yerleşmiş, vazojenik ödem ve kitle etkisine sebep olan lezyonlardır. Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde izo- hipodens lezyonlar olarak görülmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genelde T1'de hipo- T2 ve FLAİR incelemesinde hiperintens görülmektedir. Hematojen yolla yayılım göstermeleri nedeniyle beyin metastazları; diğer hematojen yolla yayılan lezyonlara benzer bir şekilde, genellikle kan akımının oldukça yavaşladığı beyaz-gri cevher bileşkesini yerleşirler (Şekil 3) (1). Bu bölgedeki



Şekil 3: Birden çok metastazı olan hastanın değişik sekanslardaki MRG'si.

arteriollerin çapının daralması ve tümör hücrelerinin tuzaklanmasına sebep olur; bu nedenle metastazların %80'inin beyne, % 15'inin beyinciğe ve %5'inin de beyin sapına yerleştiği düşünülmektedir (12). Nörolojik tanı konulduğunda metastazların %50'si BT'de soliterdir; bu hastalara MRG yapılacak olursa ancak %30'dan azında lezyonların soliter olduğu teşhis edilir. Otopsi çalışmaları sonucunda bu oran desteklenmekle birlikte, soliter metastazların %1-3'ünün beyinsapına yerleştiği tespit edilmiştir. Agresif dağılımları nedeniyle en çok ne kadar lezyon sayılırsa o kadar lezyon vardır kuralı "Chamber kuralı" metastazlar için her zaman akılda tutulmalıdır.(21)

Hemorajik metastazlar, BT ve T1 ağırlıklı MRG'de hiperintens olabilir bu görünüm primer tümörün ilk olarak melanom, tiroid, böbrek, meme ve akciğerden kaynaklandığını düşündürür (61). Primer MSS tümörleri (%34), ekstrakraniyal hematolojik (%11) ve solit (%46) kanserler leptomeninks tercih edebilir (23). Küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri genelde parenkim metastazlarına sebep olurken, küçük hücreli tümörler leptomeninks tercih edebilirler (61). Nöroradyolojik incelemeler beyin-omurilik sıvısı incelemeleri ile desteklenirse leptomeningeal

metastazlar daha erken saptanabilir (10,17). Kronik subdural hematomlar da kanser hastalarında dural metastazı maskeleyebilir (57). Perfüzyon MRG (pMRG) ile bir kitlenin neovaskülerizasyon derecesi saptanarak malignitesi hakkında bilgi edinilir. Ayrıca çevresel kontrast tutulumu gösteren diğer lezyonların (radyonekroz, serebral abse, demyelinizan lezyonlar) perfüzyon derecesi, lezyonların ayırıcı tanısında oldukça yardımcı olmaktadır (61). Günümüzde oldukça sık kullanılmaya başlanan proton spektroskopik MRG (sMRG) ile lezyonların metabolit düzeyleri semikantitatif olarak incelenir ve ayırıcı tanı sağlanır (Tablo I) (9,19,29).

pMRG ve sMRG ile stereotaktik biopsi öncesi lezyonun en aktif bölgesi belirlenir. Lezyon "eloquent" bölgeye yakınsa ameliyattan önce fonksiyonel MRG ile beyin haritasının çıkartılması ameliyat sırasında beyin cerrahlarına yardımcı olacaktır. Terapi sonrası rekürrens veya radyonekrozun ayırıcı tanısında geleneksel MRG ile birlikte perfüzyon veya spektroskopik sekansların kullanılması nükleer tıp tekniklerine (PET veya SPECT) tercih edilebilir (61).

Cerrahinin Rolü

Cerrahinin beyin metastazlarının lokal

Tablo I: Beyin lezyonlarının MRS bulguları^a

Patoloji	Metabolitler				
	Kol/Kr	Kol/Kol (normal)	NAA/Kr	Diğerleri	Peritümöral Kol
Metastaz	Yüksek	Yüksek	Düşük	Lipid/Lak	Düşük
Yüksek evreli gliom	Ç. yüksek	Ç. yüksek	Ç.Düşük	Lipid/Lak	Yüksek
Düşük evreli gliom	Yüksek	Yüksek	Düşük	Lipid	Normal ^b
Gliomatozis serebri	Normal/Yüksek	Normal/Yüksek	Düşük	Myo-inositol	İnfiltratif
Embriyal tümörler	Ç. yüksek	Ç. yüksek	Düşük	Myo-inositol/glisin	Bilinmiyor
Meningiom	Yüksek	Yüksek	Düşük	Glutasyon/Glx/alanin	Normal
Radyonekroz	Düşük	Düşük	Düşük	Lipid/Lak	Düşük
Abse	Orta	Orta	Düşük	Süks/Akk	Düşük
Demyelinasyon /TDL	Yüksek	Yüksek	H.Düşük	Lipid/Lak	Normal
Enfarkt	Yüksek	Düşük	Düşük	Lipid/Lak	Normal
Kontüzyon/hematom	Orta	Orta	Düşük	Geniş pikler	Normal

^a Kol: Kolin; Kr: Kreatin veya kreatinfosfat; NAA: N-asetil aspartat; Lak: Laktat; Ç: çok; H: hafif; Glx: glutamin/glutamat; Süks: Süksinat; TDL: tümefaktif demyelinizan lezyon. ^bNormal: Rölatif beyin akımı ve metabolit rezonansının, tümör ve tümör çevresindeki doku ile karşı hemiferdeki bölgede aynı olması. (Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. Neurosurgery. 2005 Nov;57(5 Suppl):S10-23; discussion S1-4. Review.)

kontrolündeki önemi birkaç dekad önce kanıtlanmıştır. Daha önceleri TBRT intrakranial metastazların ana tedavisi şekliydi. Ancak yapılan birçok randomize çalışma cerrahinin faydasını ortaya koymuştur (39,58). 1990'da Patchell ve ark. (39) randomize, tek metastazlı 48 hastayı çalışmaya almış; 25'ine cerrahi ve TBRT, 23'üne ise sadece TBRT uygulamış ve hastaların lokal rekürrens ve yaşam süresi oranlarını değerlendirmiş. İlave olarak cerrahi uygulanan gruptaki lokal rekürrens %20, diğer grupta %52 ($p<0.02$); ortalama yaşam süresi 15 yerine 40 hafta olarak tespit edilmiş ($p<0.001$). Cerrahi ve TBRT alan hastalarda fonksiyonel olarak bağımsız yaşama TBRT alan gruba göre daha uzunmuş (38 hafta ile 8 hafta ($p<0.005$)). Bu sonuçlar tek metastazlı olan hastalarda rezeksiyonun önemini göstermektedir (32)

1998'de Patchell ve ark.(41) cerrahi yolla tedavi edilen hastalarda TBRT'nin yardımcı tedavi olarak etkinliğini araştırmış. Bu çalışmada, 95 hasta kullanılmış, bazılarına sadece cerrahi yapılırken, bazılarına cerrahi ve TBRT uygulanmış. İntrakraniyal hastalığın gelişimi sadece cerrahi uygulanan grupta 4 kat fazla bulunmuş (%70/%18 ($p<0.001$)). Ancak ortalama yaşam süreleri arasında belirgin fark saptamamış (12,0 ay/10,8 ay). Bu çalışma, cerrahiyle birlikte TBRT yapılmasının, lokal kontrol ve rekürrens üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir.

Hastalığın Seyri

Kombine tedavilerin son 2 dekattır kullanılması

beyin metastazlarının seyrini iyi yönde etkilemiştir. Tablo II'de üç değişik çalışmada, sadece destek tedavi, sadece RT, sadece cerrahi ve cerrahi ile kombine edilen TBRT karşılaştırılmıştır (16,28,47). İlk iki çalışmada sadece melanomun, üçüncü çalışmada akciğer, meme ve melanomun beyin metastazları incelenmiş (16,47). Çalışmaların toplamında 3131 hasta incelenmiştir ve tedaviler metastaz sayısına, ekstraserebral metastaz varlığı ve kontrolüne ve hastanın performans durumuna göre derecelendirilmiş. Primer tümörün histolojik tipine bakılmaksızın destek tedavisi alan hastalarda ortalama yaşam süresi 1-2 ay arasındaymış. RT bu hastalarda yaşam süresini 3-4 aya çıkartmış. Bu hastalar arasında tek metastazlı olup da cerrahi rezeksiyon yapılanlarda, ortalama yaşam süresinde 7-9 aylık artış sağlamıştır. Tedaviye TBRT eklendiğinde yaşam süresinde hafif bir uzama gözlenmektedir. Bu bilgiler cerrahi ile hastalığın lokal kontrol sağlanmasının önemini vurgulamaktadır.

Radyocerrahi

Radyocerrahi, cerrahiye alternatif olarak 30 yıldır kullanılmaktadır. İlk zamanlar sadece menenjiyom ve vestibüler schwannom gibi selim tümörlerde kullanılmaktayken, son 15 yıldır beyin metastazlarında da kullanılmakta ve etkinliği gösterilmektedir. TBRT yerine SRC kullanılmasının mantığı yüksek dozda fokal radyasyon verilerek, tümörün lokal kontrolünün, TBRT'nin potansiyel toksisitesine maruz kalmadan sağlanmasıdır. SRC ile tümör,

Tablo II: . Beyin metastazlı olan hastaların ortalama yaşam sürelerinin uygulanan tedaviye göre karşılaştırılması.

	Fife ve ark.^a	Sampson ve ark.^b	Lagerwaard ve ark.^c
Hasta sayısı	1137	702	1292
Primer tümör tipi	Melanom	Melanom	Akciğer, meme ve melanom
Destek tedavi (ay)	2,1	-	1,3
Radyoterapi (ay)	3,4	4,0	3,6
Cerrahi (ay)	8,7	6,5	-
Cerrahi + RT (ay)	8,9	8,9	8,9

^a Fife KM, Colman MH, Stevens GN, ve ark.: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. J Clin Oncol 22: 1293-1300, 2004 (15).

^b Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, ve ark.. Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma 27710, USA J Neurosurg. 1998 Jan;88(1):11-20.

^c Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, ve ark. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 1;43(4):795-803. Review.

erken (apoptozis veya mitotik ölüm) veya geç (vasküler değişiklikler veya immün cevap) etkileriyle kontrol edilir (25,55). Birçok çalışmada TBRT'ye dirençli olan metastazların, SRC tarafından sanki radyasyona duyarlı tümörlermiş gibi tedavi edilebildiği gösterilmiştir (33,39,41).

Çok merkezli retrospektif bir çalışmada, Auchter ve ark. (6) SRC ve TBRT uygulanan 122 hastayı tedavi ve yaşam süreleri açısından incelemiştir. SRC grubundaki, ortalama yaşam süresi 56 hafta, lokal tümör kontrol oranı %86, fonksiyonel bağımsız olarak yaşama süresi (KPS skoru >70) 44 hafta olarak saptanmıştır. Patchell ve ark. (40) tarafından yapılan cerrahi rezeksiyonun uygulandığı çalışmada ortalama yaşam süresi 40 hafta, lokal kontrol oranı %80 ve fonksiyonel olarak bağımsız yaşam süresi 38 hafta olarak saptanmıştır. Buna sonuçlar karşılaştırıldığında SRC ve TBRT ile elde edilen sonuçlar ile rezektif cerrahi arasında anlamlı bir fark görülmektedir. Ancak bu çalışmalarda gözden kaçan nokta, hasta gruplarının tümör hacmi ve hastaların geliş performans skorları yönünden randomize edilmediğidir. Cerrahi gruptaki hastaların tümör hacimlerinin 3 cm'den büyük ve geliş nörolojik durumlarının lezyonun kitle etkisine bağlı olarak kötüleşmiş olduğu aşikârdır.

Radyocerrahi beyin metastazlarını tedavisinde bazı avantajlar sunmaktadır (Tablo III). Tek seansta

Tablo III: Cerrahi ve radyocerrahinin karşılaştırılması

Cerrahi	Radyocerrahi
<i>Avantajları</i>	
Histolojik tanı	Minimal invaziv
Kitle etkisi kalkar	Hastanın yatması gerekmez
Yerel kontrolü kolaylaştırır	Daha ekonomik (Türkiye için değil)
Nükslerin tedavisi	Nükslerin tedavisi
Büyük kitlelerin tedavisi	Cerrahi ulaşımı zor kitlelerin tedavisi
<i>Dezavantajları</i>	
İnvaziv	Histolojik tanı yok
Hastanede yatış gerektirir	Küçük lezyonlarla sınırlı
1-3 metastazla sınırlı	1-3 metastazla sınırlı
Enfeksiyon	Kitle etkisine uzun zamanda etkili

birkaç metastazı birden stereotaktik olarak belirleyip ışınlamak mümkündür. Birçok metastaz küçük yuvarlak şekilli gri-beyaz cevher bileşkesine yerleşmiş olarak bulunurlar. SRC'nin ilave avantajı ise minimal invaziv olmasıdır (31).

SRC'nin bazı dezavantajları ve sınırlamaları vardır. Histolojik tanı yapılamamaktadır. 3 cm çapından daha büyük olan tümörler SRC için uygun değildir. Bununda ötesinde kitle etkisi nedeni ile semptomatik olan hastalarda SRC sonrasında hasta yaşam süreleri kısalmaktadır. Bunun dışında SRC'nin ödem artırıcı bir etkisi olduğu ve hastaların tedaviden birkaç hafta sonra oluşabilen bu ödem nedeni ile kaybedilebileceği bilinmelidir.

Cerrahi Rezeksiyon İçin Hasta Seçimi

Beyin metastazı olan hastalara yaklaşımda en önemli belirteç hastanın mevcut durumunun daha kötüye gitmesine izin vermeden hayatına devam etmesini sağlamaktır. Bu amacı uygulamak için hangi hastanın cerrahiden yararlanamayacağını bilmesi çok önemlidir (Tablo IV). Hastanın genel tıbbi durumu, cerrahiye ve sonrasındaki iyileşme dönemini rahat geçirmesini sağlayacak düzeyde olmalıdır. Lokal tümör kontrolünün hastanın genel durumuna fayda sağlaması gerekmektedir. "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) Karnofsky Performans Skalası (KPS) skoru, hastanın yaşı, ekstrakranial hastalığın durumu değişkenlerine göre hastaları sınıflandırmış (recursive partitioning analysis (RPA) (20). Bu klavuzda 1200 hastanın verileri kullanılarak üç prognostik duruma göre

Tablo IV: Tümör rezeksiyonunda tercih edilen faktörler

Hasta yaşı < 65yıl
KPS skoru >70
Tek lezyon
Tümör boyutu >3 cm
Cerrahi ulaşımı kolay
Lezyonun lokalizasyonu iyi
Sistemik hastalık kontrol altında
Leptomeningeal yayılım yok
Kanserinin primer kaynağının bulunamaması
Hastalık olmaksızın uzun yaşam beklentisi
Yerel semptomatik kitle etkisi

Ranasinghe MG, Sheehan JM. Surgical management of brain metastases Neurosurg Focus 2007 22 (3):E2. Review.

birden çok beyin metastazı olan hastalar sınıflandırmış (hastaların hepsi; 65 yaşının altında, primer hastalığı kontrolde ve ekstrakranial metastazı olmayan hastalardan seçilmiş): 1) RPA Klas I: KPS skoru>70, yaş<65, primer kontrol altında (ortalama yaşam süresi 7.1 ay); 2) RPA Klas II: KPS skoru>70, yaş>65, ekstrakranial metastaz (ortalama yaşam süresi 4.2 ay); ve 3) RPA Klas III: KPS skoru<70 (ortalama yaşam süresi 2.3 ay) (14). RPA Klas I hastalar kraniyotomi ve rezeksiyon için uygun adaylar olarak tespit edilmişken, RPA Klas III hastaların cerrahiden fayda görmeyecekleri saptanmıştır.

Geniş tek merkezli retrospektif bir çalışmada, Lagerwaard ve ark. (28) CT ile tanısı koyulmuş 1292 beyin metastazlı hastanın retrospektif incelemesini yapmış. Yaş, cinsiyet, performans durumu, metastazların sayısı ve dağılımı, primer tümörün yeri, histolojik özellikleri, primer tümör tanısı ve beyin metastazı arasındaki süre, sistemik tümör aktivitesi, serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, steroid tedavisine yanıt ve hastaya uygulanan tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Ortalama yaşam süresi 6 ay, 1 ve 2 yıla göre sırasıyla % 36, %12 ve %4 olarak bulunmuştur. Değişik tedavi yöntemlerine göre istatistik olarak anlamlı ortalama yaşam süreleri saptanmış; sadece steroid alanlarda 1.3 ay, RT alanlarda 3.6 ay, cerrahi rezeksiyon sonrası RT alanlarda 8.9 aydır. Tek ve çoklu değişkenler ile analiz edilerek önemli prognostik belirteçler araştırılmış. Preoperatif performans durumu, steroid tedavisine semptomatik cevap, sistemik tümör kontrolü ve serum LDH seviyesi bağımsız prognostik belirteçler olarak tespit edilmiştir. Akciğer kanseri olan hastalarda cinsiyet, meme kanserlerinde ise tümörün tanısı ile beyin metastazı

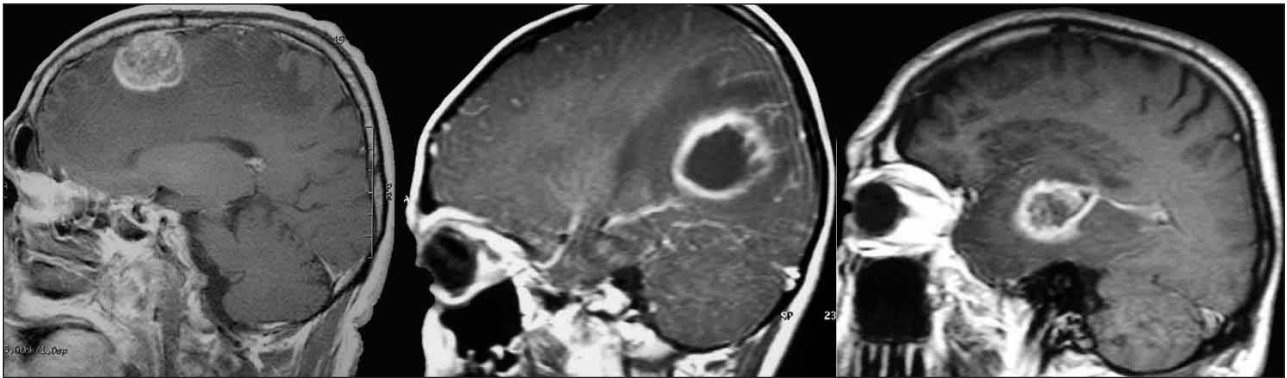
arasındaki süre önemli prognostik belirteçler olarak saptanmıştır.

Dikkat edilmesi gerekli olan bir diğer nokta da geçmiş beş yıl içinde kanser tanısı alıp tedavi gören hastaların kontrolleri sırasında yapılan nöroradyolojik incelemelerinde saptanan lezyonların %11'inin metastaz harici bir patolojiye sahip olduğudur. Ayrıca tanıda; glioblastoma, düşük dereceli astrositom, abse ve non-spesifik enflamatuvar reaksiyon akılda tutulmalı ve bu hastalarda ileri nöroradyolojik inceleme veya cerrahi yolla doku örneklemesi yapılmalıdır (Şekil 4) (21).

Cerrahi, sıklıkla beyin metastazının histolojik tipinin bilinmediği olgularda ve herhangi bir derecelendirme çalışması yapılabilecek odak bulunamadığı durumlarda yapılmaktadır. Tümör histopatolojisinin bilinmesi daha sonra yapılacak olan kemoterapi (KT) ve RT yöntemlerinin belirlenmesinde önemlidir (51). Sarkom, renal hücreli karsinom ve melanom TBRT'ye dirençlidirler. Bu tümörlerin radyocerrahiye cevap verdiği gösterilmiştir (8). Tümörün evrelendirilmesi ve histolojik tipine göre derecelendirilmesi prognoz tahmininde önemlidir. Cerrahi uygulanması düşünülen hastalarda beklenen sağ kalım süresi en az 3 ay olmalıdır. Sistemik hastalıklarda, gelişmiş tedavi yöntemlerinin kullanımı, meme kanseri gibi kanserlerde sağ kalım oranını artırmıştır. Birçok çalışmada, cerrahi ve arkasından uygulanan RT'nin, meme kanserinde çok iyi prognoz sağlamasına rağmen, melanoma ve renal hücreli kanserde prognoza katkısının olmadığı saptanmıştır (31).

Tek ve Birden Çok Beyin Metastazı

Patchell ve ark. (39) çalışmasından beri tek beyin

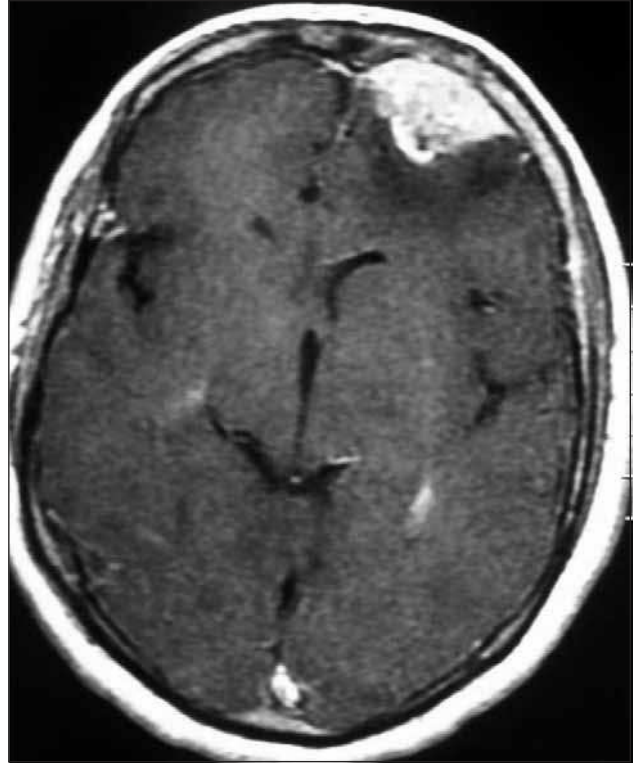


Şekil 4: Beyin metastazı (sol), beyin absesi (orta), ve glioblastoma multiforme (sağ) tanısı alan hastaların kontrastlı MRG'leri.

metastazlarında cerrahi ana tedavi yöntemidir. O dönemlerde birden çok metastazı (MM) olan hastalara, genel durumunun ameliyatı ve sonrası süreci kaldıramayacağı düşüncesi ile cerrahi önerilmemekteydi. Cerrahi tekniklerin ilerlemesi ve tümörlere daha rahat ulaşılabilmesi MM'da cerrahi düşünülmesine neden olmuştur (38,59). SRC, rezeksiyon veya SRC ile birlikte rezeksiyon uygulanmış 52 hasta ile yapılan çalışmada, MM'ların agresif tedaviden faydalanacağını gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 58, KPS skoru 90, metastaz sayısı üçmüş. 5 hastaya (%10) cerrahi rezeksiyon, 31 hastaya (%60) SRC ve 16 hastaya (%30) SRC ile birlikte rezeksiyon uygulanmıştır. Ortalama yaşam süresi 15,5 ay olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda; RTOG RPA Klas I'de ortalama yaşam süresi 19 ayken, Klas II'de 13, III'de 8 aymış; radyosensitif tümörlerde (akciğer ve meme) rekürrens oranının radyorezistans (melanom, renal, sarkoma) olanlara göre daha az olduğu saptanmıştır. Yazarlar RPA Klas I ve II'deki olgularda agresif tedaviyi savunmaktadır. Bir başka çalışmada Bindal ve ark. rezeksiyon yapılmış 56 hastayı retrospektif olarak incelemiş (50). Olgular 3 gruba ayrılarak; grup A'da 30 olguda bir veya daha fazla metastaz bırakılmış, grup B de bütün lezyonlar çıkarılmıştır. Diğer bir grupta (grup C) tek metastazı olan ve çıkarılan 26 hasta, grup B'ye uyması amacıyla kontrol grubu olarak alınmıştır. Grup A'da ortalama yaşam süresi 6 ay; grup B'de ve C'de 14 ay olarak saptanmıştır. İstatistiksel analiz sonucunda; A grubunda anlamlı fark varken diğer iki grupta (B ve C) anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer sonuçlar lokal rekürrens ve semptomların azalmasında da gözlenirken, dört veya daha fazla metastazı olan hastalarda cerrahi tedavinin hastanın sağ kalımına etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tümör lokalizasyonu ve büyüklüğü, beyin metastazı olan hastaların tedavi planlanmasında önemli rol oynar. Eğer tümör kitle etkisi yapıyorsa veya tümör fonksiyonel olarak önemli merkeze komşu ise hasta cerrahi rezeksiyondan daha fazla fayda görür. Eğer hastada MM varsa ve bir tanesi kitle etkisi yapıyor ve hastanın hayatını tehlikeye sokuyorsa, bu tek kitleye rezektif cerrahi uygulanabilir. Metastazlar büyük (>3cm) ve ulaşılabilir yerde ise TBRT veya SRC yerine cerrahi olarak tedavi edilmelidir. İlaça dirençli epilepsisi olan hastalarda nöbeti kontrol altına almak amacıyla cerrahi uygulanmalıdır (52).

Leptomeningial karsinomatozis, leptomeningislerin yaygın olarak kanser hücreleri tarafından sarılmasıdır (Şekil 5). Sıklıkla akciğer ve meme kanserlerinde görülür (4). Leptomeningial hastalığın bulunması kötü prognoza işaret eder. Cerrahi belirgin etki göstermez. Bu hastalarda RT ve KT (intratekal veya sistemik) uygulanabilir (46). Teşhiste meningeal karsinomatozisin olmaması tek başına uzun sağ kalım belirtecidir. (52).



Şekil 5: Leptomeningeal metastaza sebep olmuş melanom vakasının MRG'si.

Rekürrens olan hastalarda cerrahinin, hastanın yaşam süresini ve kalitesini artırdığı gösterilmiştir (3,49). Rekürren tümör cerrahisi histolojinin tanısının doğrulanmasına ve lokal kemoterapötiklerin (BCNU wafer implant) uygulanmasına olanak tanır. Burada önemli olan, çıkarılan örnek ile radyonekroz-tümör ayrımının yapılabilmesi ve buna göre ilave tedavi uygulanabilmesidir (49).

Hastanın genç, yüksek KPS skorlu ve sınırlı ekstrakraniyal hastalığı olması (RPA Klas I) cerrahi için uygunluk göstergesidir. Tümör histopatolojisi en uygun tedavi şeklinin belirlenmesinde önemlidir. Metastaz sayısı ve lokalizasyonu önemli prognoz belirletecedir. Yapılan bir çalışmada BT'de tek metastaz olarak rapor edilen olgulardan sadece %25-

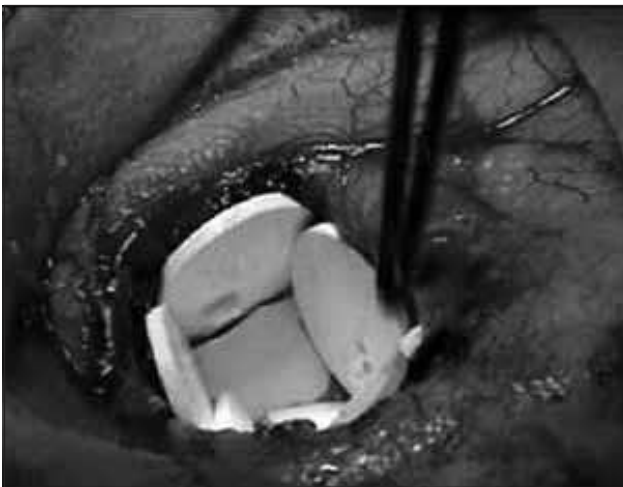
30'nun gerçek tek metastaz olduğu ortaya koyulmuştur (61). Bu nedenle BT'de tek lezyonu olan ve cerrahi düşünülen olgularda mutlaka son olarak MR yaptırılmalıdır.

Birçok vakada ameliyatın amacı, beyine en az zarar vererek kitleyi tam olarak çıkartmaktır. Bazı vakalarda ise kitle etkisinin kaldırılması esas hedeftir. Korinth ve ark (55) kendi serilerinde, 1989 ve 1996 yılları arasında mikrocerrahi yolla tümör çıkarılması uygulanan hastaların, % 59'unda KPS skorunda artma, %9'unda azalma gözlenmiştir(26).

Rezeksiyon teknikleri, preoperatif yapılan görüntüleme yöntemleri ve navigasyon yöntemlerinin kullanılması ile çok gelişmiştir. Cerrahi sırasında, dokuların yer değiştirmesi nedeni ile oluşabilecek yanlışlıkların en aza indirilmesi için ultrason kullanılabilir (59).

Fonksiyonel MRI ve elektrokortikal haritalama fonksiyonel öneme haiz yerlerde kullanılabilir (43). Haritalanmada altın standart hala "intraoperatif kortikal haritalama"dır.

Patchell ve ark. (34) rezeksiyon sonrasında uygulanan TBRT rekürrensi azalttığını bildirmişlerdir(41). Cerrahi sonrasında tümör yatağına SRC yapılmasının da lokal rekürrens oranını azalttığına dair anektodlar vardır (50). Son zamanlarda bununla ilgili yayınlanmış bir bilgi yoktur. Lokalize olarak rezeksiyon sonrasında tümör yatağına yardımcı tedavi olarak BCNU wafer uygulanabilmektedir (Şekil 6) (35). Beyin metastazlı 93 hastaya (yeni veya tekrarlayan olgular) üç grup tarafından çalışma yapılmıştır (7,14,22). Bu üç



Şekil 6: Rekürrens nedeniyle opere edilmiş metastaz vakasına BCNU wafer uygulanması.

çalışmada 66 hasta rezeksiyon ve BCNU wafer yerleştirilmesi sonrasında TBRT almışlardır (7,14), 27 hastaya ise TBRT uygulanmamıştır. (22). Takip esnasında 91 hastada herhangi bir lokal rekürrens saptanmamış, 2 hasta nörolojik komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları lokal kemoterapinin faydalı olabildiğini göstermiştir.

Ameliyat sonrası 24-48 saat içerisinde tümörün ne kadarının çıkartıldığı en doğru kontrastlı MRG ile tespit edilir. Hasta olabildiğince hızlı mobilize edilmelidir. Kortikosteroidlerin ameliyat öncesinde başlanması ameliyat sırasında ve sonrasında oluşabilecek tümör çevresindeki vazojenik ödemi azaltmada etkilidir. Faydasına rağmen kortikosteroidler; yara iyileşmesinde bozulma, glikoz kontrolünde zorluk ve bağışıklık sisteminde baskılanma gibi birçok yan etkiye sebep olmaktadır. Bu nedenle hastanın klinik ve radyolojik seyrine göre en erken dönemde kesilmelidir (52).

Venöz tromboembolik hastalıklar, tümörün salgıladığı hiperkoagülan mediatörler nedeniyle, kanserli hastalarda sık olarak izlenir (yaklaşık %15). Genellikle hemiparetik veya yatağa bağlı olmaları metastatik beyin tümörü olan hastalarda bu oranı daha da artırmaktadır(27). Bu hastalara, kompresyon çorapları, vena kava filtresi ve düşük-doz heparin yattığı sürece uygulanabilir.

İntrakraniyal metastazı olan hastalarda bir başka problem de epilepsidir. Bu hastalarda koruma amaçlı antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı önerilmemektedir; kognitif etkilenme, kemik iliği baskılanması, karaciğer disfonksiyonu ve dermatolojik problemler gibi yan etkiler sistemik kanser hastalarında, kanser hastası olmayan epilepsi hastalarına nazaran daha sık görülmektedir. Amerikan Nöroloji Akademisi, beyin tümörlerinde rutin olarak AEİ kullanımının, ilk nöbet oluşmasını engellemediğini ancak nöbet varlığında AEİ kullanılması gerektiğini, ameliyat sonrası da kısa süre (bir hafta) kullanılabileceğini belirtmiştir (18). Eğer metastatik hasta beraberinde kemoterapi alıyorsa AEİ'lerin diğer ilaçlarla toksik etkileşime girebileceği bilinmelidir (36). İlaçlar arasındaki etkileşim genellikle karaciğerdeki sitokrom P450 sisteminin üzerinden olmaktadır. AEİ olarak levetiracetam P450 enzim sisteminde veya diğer enzim sistemlerinde indüksiyon veya inhibisyon yapmaz, aktif metaboliti ve protein bağlantısı yoktur. Bu belirteçler nedeni ile bu ilaç kemoterapötik alan hastalarda güvenle kullanılabilir (45,54).

SONUÇ

Beyin metastazlarının tedavisinde birçok seçenek mevcuttur. Tümör evrelemesi ve derecelendirilmesi seçilecek yöntem ve hastanın sağ kalımı üzerindeki en önemli etkenlerdendir. Ancak cerrahiye kesin kontendikasyon açısından metastaz sayısının anlamlı bir değeri yoktur. Kombine tedavilerle (cerrahi, TBRT, SRC) tekli tedavilere nazaran hastaların yaşam süreleri daha da uzatılabilmektedir. Cerrahi hali hazırda beyin metastazlarının en önemli tedavi yöntemidir. Cerrahi tekniktaki gelişmeler ve navigasyon birden fazla metastaza müdahale olanağı tanır. BCNU wafer teknolojisinin kullanımı cerrahinin lokal tedavi etkinliğini artırmıştır.

KAYNAKLAR

- Agarwal AK, Garg R, Simon M: Ring enhancing lesion on CT scan: metastases or a brain abscess? *Emerg Med J* 24(10):706, 2007
- Akimura T, Orita T, Hayashida O, Nishizaki T, Fudaba H: Malignant meningioma metastasizing through the cerebrospinal pathway. *Acta Neurol Scand.* 85(5):368-371, 1992
- Arbit E, Wrofski M, Burt M, Galicich JH: The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 176(5):765-773, 1995
- Arbit E, Wronski M: Clinical decision making in brain metastases. *Neurosurg Clin N Am.* 7(3):447-457, 1996
- Arnold SM, Patchell RA: Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 15(6):1085-1087, 2001
- Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, Kinsella TJ, Levin AB, Noyes WR, Schultz CJ, Loeffler JS, Mehta MPI: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;35(1):27-35, 1996
- Brem S, Staller A, Wotoczek-Obadia Mea: Interstitial chemotherapy for local control of CNS metastases. Presented at the annual meeting of the Society of Neuro-Oncology, Toronto, ON, Canada, November 18-21, 2004
- Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL: Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery* 51(3):656-665, 2002
- Castillo M, Kwok L: Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 8(4):733-752, 1998
- Collie DA, Brush JP, Lammie GA, Grant R, Kunkler I, Leonard R, Gregor A, Sellar RJ: Imaging features of leptomeningeal metastases. *Clin Radiol* 54(11):765-771, 1999
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB: Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 45:714-744, 1988
- Dorai Z, Sawaya R, Yung WKA: Brain metastasis. In: Westpal M, Rutka JT, Grossman SA eds. *Neuro-oncology of CNS tumors.* Springer, 304-317, 2006
- Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, Chan SY, Burrell HC, Pinder SE, Gutteridge E, Robertson JF, Hornbuckle J, Cheung KL: Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* Aug 16(5):345-349, 2004
- Ewend MG, Brem S, Gilbert M, Goodkin R, Penar P: Treating single brain metastasis with resection, placement of BCNU-polymer wafers, and radiation therapy. Presented at the 72nd Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons, Toronto, ON, Canada, 2001, 24-26
- Fidler IJ: L-asparaginase and metastasis. *Lancet* 11;1(7650):777-778, 1970
- Fife KM, Colman MH, Stevens GN, Firth IC, Moon D, Shannon KF, Harman R, Petersen-Schaefer K, Zacest AC, Besser M, Milton GW, McCarthy WH, Thompson JF: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases *J Clin Oncol.* 1, 22(7):1293-300, 2004
- Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM: Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 38(1):51-57, 1995
- Friedberg MH, Glantz MJ, Klempner MS, Cole BF, Perides G: Specific matrix metalloproteinase profiles in the cerebrospinal fluid correlated with the presence of malignant astrocytomas, brain metastases, and carcinomatous meningitis. *Cancer* 1, 82(5):923-390, 1998
- Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, Frank JA, Dwyer AJ, Alger JR, Di Chiro G: Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 185(3):675-686, 1992
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1, 37(4):745-751, 1997
- Greenberg Handbook of Neurosurgery Brain Metastasis Sixth Edition. Thieme Verlag 2005 484-491
- Gururangan S, Cokgor L, Rich JN, Edwards S, Affronti ML, Quinn JA, Herndon JE, Provenzale JM, McLendon RE, Tourt-Uhlig S, Sampson JH, Stafford-Fox V, Zaknoen S, Early M, Friedman AH, Friedman HS: Phase I study of Gliadel wafers plus temozolomide in adults with recurrent supratentorial high-grade gliomas. *Neuro-oncol* 3:246, 2001
- Herrlinger U, Wiendl H, Renninger M, Förschler H, Dichgans J, Weller M: Vascular endothelial growth factor (VEGF) in leptomeningeal metastasis: diagnostic and prognostic value. *Br J Cancer* 19, 91(2):219-224, 2004
- Khatib AM, Bassi D, Siegfried G, Klein-Szanto AJ, Ouafik L: Endo/exo-proteolysis in neoplastic progression and metastasis. *J Mol Med Nov*, 83(11):856-864, 2005
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1, 45(2):427-434, 1999
- Korinith MC, Delonge C, Hütter BO, Gilsbach JM: Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases. *Onkologie* 25(5):420-425, 2002
- Kosir MA, Schmittinger L, Barno-Winarski L, Duddella P, Pone M, Perales A, Lange P, Brish LK, McGee K, Beleski K, Pawlak J, Mammen E, Sajahan NP, Kozol RA: Prospective double-arm study of fibrinolysis in surgical patients. *J Surg Res.* 74(1):96-101, 1998
- Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1, 43(4):795-803, 1999

29. Li CW, Negendank WG, Murphy-Boesch J, Padavic-Shaller K, Brown TR: Molar quantitation of hepatic metabolites in vivo in proton-decoupled, nuclear Overhauser effect enhanced ³¹P NMR spectra localized by three-dimensional chemical shift imaging. *NMR Biomed* 9(4):141-155, 1996
30. Lilenbaum R, Cano R, Schwartz M, Siegel L, Lutzky J, Lewis M, Krill E, Barreras L, Davila E: Gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: a phase II study. *Cancer* Feb 1, 88(3):557-562, 2000
31. McDermott MW, Sneed PK: Radiosurgery in metastatic brain cancer. *Neurosurgery* Nov, 57(5 Suppl): 45-53, 2005
32. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M: A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* Oct 1, 78(7):1470-1476, 1996
33. Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ: Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91(1):35-43, 1999
34. Nash GF, Walsh DC, Kakkar AK: The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol* Oct, 2(10):608-613, 2001
35. Newton HB: Chemotherapy for the treatment of metastatic brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2(5):495-506, 2002
36. Newton HB: Symptom management and supportive care of the patient with brain metastases. *Cancer Treat Res* 136:53-73, 2007
37. Norden AD, Wen PY, Kesari S: Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 18(6):654-661, 2005
38. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1169-1176, 2003
39. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 22;322(8):494-500, 1990
40. Patchell RA: Metastatic brain tumors. *Neurol Clin* 13(4):915-25. Review, 1995
41. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 4, 280(17):1485-1489, 1998
42. Patchell RA: The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. Dec, 29(6):533-540, 2003
43. Parmar H, Sitoh YY, Yeo TT: Combined magnetic resonance tractography and functional magnetic resonance imaging in evaluation of brain tumors involving the motor system. *J Comput Assist Tomogr* Jul-Aug, 28(4):551-556, 2004
44. Partridge MA, Marcantonio EE: Initiation of attachment and generation of mature focal adhesions by integrin-containing filopodia in cell spreading. *Mol Biol Cell* 17(10):4237-4248. Epub 2006 Jul 19
45. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E: Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 3; Epub ahead of print
46. Peereboom DM: Chemotherapy in brain metastases. *Neurosurgery* 57(5 Suppl):S54-65; discussion S1-4, 2005
47. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 88(1):11-20, 1998
48. Santarelli JG, Sarkissian V, Hou LC, Veeravagu A, Tse V: Molecular events of brain metastasis. *Neurosurg Focus* 15;22(3):E1.n metastasis, 2007
49. Sawaya R, Ligon BL, Bindal RK: Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol* Mar, 1(2):169-178, 1994
50. Sawaya R, Ligon BL, Bindal AK, Bindal RK, Hess KR: Surgical treatment of metastatic brain tumors. *J Neurooncol* Mar, 27(3):269-277, 1996
51. Sills AK: Current treatment approaches to surgery for brain metastases. *Neurosurgery* 57(5 Suppl):S24-32; discussion S1-4, 2005
52. Sills GJ: Means, motive, and opportunity: establishing culpability in pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Curr*. 7(2):51-53, 2007
53. Soffietti R, Rudç R, Mutani R: Management of brain metastases. *J Neurol* Oct, 249(10):1357-1369. Review, 2002
54. Szaflarski JP, Meckler JM, Szaflarski M, Shutter LA, Privitera MD, Yates SL: Levetiracetam use in critically ill patients. *Neurocrit Care* 7(2):140-147, 2007
55. Szeifert GT, Salmon I, Rorive S, Massager N, Devriendt D, Simon S, Brothi J, Levivier M: Does gamma knife surgery stimulate cellular immune response to metastatic brain tumors? A histopathological and immunohistochemical study. *J Neurosurg* 102 Suppl:180-184, 2005
56. Topczewska JM, Postovit LM, Margaryan NV, Sam A, Hess AR, Wheaton WW, Nickoloff BJ, Topczewski J, Hendrix MJ: Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness. *Nat Med*. 12(8):925-932, 2006
57. Tseng SH, Liao CC, Lin SM, Chen Y, Shun CT: Dural metastasis in patients with malignant neoplasm and chronic subdural hematoma. *Acta Neurol Scand* 108(1):43-46, 2003
58. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH Tans JT, Lambooy N, Metsaars JA, Wattendorff AR: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33(6):583-590, 1993
59. Weinberg JS, Lang FF, Sawaya R: Surgical management of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 3(6):476-483, 2001
60. Wen PY, Loeffler JS: Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* Dec, 1(5):447-458, 2000
61. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA: Neuroimaging of metastatic brain disease. *Neurosurgery* Nov, 57(5 Suppl):S10-23; 2005 discussion S1-4. Review