



MRI Findings of Brain Metastases in Lung Cancers

İsmail Okan Yıldırım¹, Ali Rıza Fatih Büyükkutlu², Koray Aydoğdu³

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği; Ankara

² Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği; Ankara

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği, Ankara

Abstract

Brain metastasis is a serious clinical problem in patients with lung cancers and a particular factor affecting the mortality and morbidity. The presence of brain metastasis and the number of the metastatic foci are important for the treatment decision. In this study we aimed to analyze the brain metastases due to lung cancers retrospectively. The study involved 103 patients who had brain metastases. The patients were evaluated in terms of localizations of the brain metastases, histopathologic types, lesion characteristics and solidarity or multiplicity. In all of the cases, the most frequent metastases were to frontal lobe (38,5%). In SCLC and NSCLC, frontal lobe was the most frequent metastatic localization. In all the metastatic foci, 46.6% of multiple and 53.4% of solid brain metastases were present. The multiple metastasis rate detected in SCLC's was 82.3% and was the greatest in all the cases. The squamous cell cancers had 67.5% solid metastasis and this rate was the highest among all the types. Also, our study showed that brain metastasis of lung cancer cases had solid characteristics of 59.3%, the 38.3% included cystic component and 6.1% had hemorrhagic characteristics. In epidermoid carcinomas, cystic metastases were the most to be detected and the rate was 69.7%. In the hemorrhagic metastatic types, adenocarcinomas had the highest rate with 10.7%. In conclusion, we suppose that in lung cancers, the properties of the brain metastases will offer a positive prediction for the method prior to the treatment. However, since the metastases from the epidermoid lung cancers are frequently located in frontal lobe and mostly as single lesions, we predict that these would benefit more from the treatment.

Key Words: Lung cancers, brain metastases, radiology

(Rec.Date: Jul 18, 2013 Accept Date: Jul 29, 2013)

Corresponding Author: İsmail Okan Yıldırım, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-Mail: ioyildirim@gmail.com Phone: +90 0312 3569000-1681

Akciğer Kanserinde Beyin Metastazlarının MRG Bulguları

İsmail Okan Yıldırım¹, Ali Rıza Fatih Büyükkutlu², Koray Aydoğdu³

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği; Ankara

² Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği; Ankara

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahi Kliniği; Ankara

Özet

Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazı ciddi bir klinik sorun olup mortalite ve morbititeyi belirleyen önemli bir etkidir. Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazının varlığı ve metastatik odak sayısı hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada akciğer kanserine bağlı beyin metastazların retrospektif analizi amaçlandı. Çalışmaya beyin metastazı olan 103 hasta alındı. Hastaların histopatolojik tiplerine göre beyine yaptıkları metastazların lokalizasyonları, lezyon karakterizasyonları ve multipl yada soliter olmaları incelendi. Bütün olgularda en sık metastaz frontal lobta olup %38,5 oranında idi. KHAK ve KHDAK'lerde frontal lob en sık metastaz lokalizasyonuydu. Tüm metastatik odakların içinde %46,6 oranında multipl %53,4 oranında soliter beyin metastazı mevcuttu. KHAK'lerde multipl metastaz oranı % 82,3 oranında tespit edilmiş olup tüm olgular içinde en yüksek orana sahip bulundu. Yassı hücreli karsinom ise %67,5 oranında soliter metastaz mevcut olup tüm tipler arasında en yüksek oranda tespit edildi. . Ayrıca çalışmamızda akciğer kanserli olgularda tüm beyin metastazlarının %59,3'ü solid, %38,3 büyük oranda kistik komponent içeren ve %6,1 oranında ise hemorajik karakterde idi. Epidermoid karsinomlar içinde ise en yüksek oranda kistik metastaz tespit edilmiş olup bu değer %69,7 idi. Hemorajik tipte metastaz ise en yüksek oranda %10,7 ile adenokarsinomlarda tespit edildi. Sonuç olarak çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda beyin metastazlarının özelliklerinin tedavi öncesi uygulanacak yöntem açısından pozitif bir öngörü sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla beraber epidermoid tip akciğer beyin metastazlarında en sık frontalde bulunması ve büyük oranda tek lezyon olması sebebiyle tedaviden daha fazla fayda göreceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanserleri, beyin metastazı, radyoloji

(Rec.Date: Jul 18, 2013 Accept Date: Jul 29, 2013)

Corresponding Author: İsmail Okan Yıldırım, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-Mail: ioyildirim@gmail.com Phone: +90 0312 3569000-1681

Giriş ve Amaç

Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazı ciddi bir klinik sorun olup mortalite ve morbititeyi belirleyen önemli bir etkidir. Akciğer kanserleri beyin metastazının en sık nedeni olup akciğer kanserli hastaların % 10'unda başlangıçta ve hastalığın seyri sırasında bu oran %40-60' a kadar çıkabilmektedir [1,2]. Akciğer kanserlerinden beyine en sık KHAK metastaz yaparken, KHDAK içerisinde ise en sık büyük hücreli akciğer kanseri metastaz yapar. Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazının varlığı ve metastatik odak sayısı hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir [3,4]. Çalışmamızın amacı, akciğer kanserlerinin histopatolojik tipine göre beyin metastazlarının lokalizasyonlarını, metastatik odak sayısını ve karakterizasyonunu saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kliniklerimizde haziran 2010-şubat 2011 tarihleri arasında sitolojik ve/veya histopatolojik değerlendirilmeler sonucunda akciğer kanseri tanısı almış ve beyine metastaz yapmış 103 olgu alındı. Olguların 84 (%81,5)'ü erkek, 19 (%18,5)' u kadındı ve yaş ortalamaları 63,8 (40-87)'di. Çalışmamızda akciğer kanser tanısı almış hastaların rutin kontrastlı konvansiyonel beyin MRG görüntüleri elde edildi. Tüm olgular histopatolojik tanılarına göre sınıflandırıldı ve beyindeki metastatik lezyonlar, lokalizasyonlarına, solid, kistik, hemorajik özelliklerine ve metastaz sayısına göre değerlendirildi.

Bulgular

Beyin metastazı tespit edilen olgular sitolojik/histopatolojik olarak tanılarına göre öncelikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) akciğer kanseri olarak sınıflandırıldı. KHAK tanısı alan olgu sayısı 29 (%28,1) ; KHDAK tanısı alan olgu sayısı 74 (%71,9) idi. KHDAK olan 74 hastanın 35 (%47,2)'i adenokarsinom, 23 (%31,1)'ü yassı hücreli karsinom ve 16 (%21,7) hastada histopatolojik tip ayrımı yapılamadı.

Beyin metastazı yapan akciğer kanserli olgular öncelikle histopatolojik tiplerine göre beyine yaptıkları ortalama metastaz sayıları bulundu. KHDAK tanısı alan 74 hastanın beyine toplam metastaz sayısı 166' idi. Ortalama metastaz sayısı 2,24 olarak tespit edildi. Olgular arasında en çok metastaz sayısı 16 idi. Beyinde ortalama metastaz sayısı KHDAK hastaların alt tipine göre tekrar hesaplandı. Adenokarsinom tanılı 35 hasta için toplam beyin metastaz sayısı 93 (%56) olup ortalama metastaz sayısı 2,65 olarak tespit edildi. Adenokarsinom tanılı hastalar arasında en fazla metastatik odak sayısı 16 olup tüm KHDAK hastalarda tespit ettiğimiz en fazla metastatik odak sayısı idi. Yassı hücreli karsinom tanısı almış 23 hastada ise beyindeki toplam metastaz sayısı 33 (%19) olup ortalama metastaz sayısı 1,43'dü. Yassı hücreli karsinomlar arasında en çok metastaz sayısı 3 idi. KHAK tanısı alan 29 hastanın, beyin metastaz sayısı toplam 437 idi. Ortalama metastaz sayısı 15 idi. KHAK hastalar arasında en fazla beyine metastaz sayısı 71 idi (Tablo 1).

Tablo 1.

Histolojik Tip	Hasta sayısı	Toplam metastaz sayısı	Ortalama metastaz sayısı	En çok metastaz sayısı
KHDAK	74	166	2.24	16
Adenokarsinom	35	93 (%56)	2.65	16
Epidermoid	23	33 (%19)	1.43	3
Karsinom	16	40 (%25)	2.5	8
Alt tiplendirmesi olmayan	16	40 (%25)	2.5	8
KHAK	29	437	15	71

Beyindeki metastatik odaklar tek ve multipl olarak tekrar değerlendirdiğimizde 74 KHDAK olguda 43 (%58,1) hastada tek; 31 hastada (%41,9) multipl metastaz tespit edildi. KHADK olguların alt tiplerinde adenokarsinom için 20 (%57,1) olguda tek; 15 (%42,9) olguda multipl metastaz tespit edildi. Yassı hücreli karsinom için 16 (%67,5) olguda tek; 7 (%32,5) olguda multipl metastaz tespit edildi. KHAK olgularda ise 4 (%13,7) hastada tek; 25 (%82,3) hastada multipl metastaz tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2.

Histolojik Tip	Tek	Multipl
KHDAK	%58.1	%41.9
Adenokarsinom	%57.1	%42.9
Epidermoid Karsinom	%67.5	%32.5
KHAK	%13.7	%82.3

Beyin metastazı olan 103 hastada toplam metastatik odak sayısı 603'tü. Metastazik lezyonların 358(59,3)'i solid, 231(38,3)'i kistik ve 14 (%2,4)'ü hemorajik vasıftaydı. KHADK'li olgularda 71 (%42,7) odak solid, 85 (%51,2) odak kistik, 10 odak (%6,1) hemorajik özellikteydi. Olguların histopatolojik alt tiplerine göre adenokarsinom için 36 (%38,7) odak solid, 47 odak (%50,5) kistik, 10 odak (%10,7) hemorajik özellikte izlendi. Yassı hücreli karsinom için 10 (%30,3) odak solid, 23(%69,7) odak kistik vasıfta olup hemorajik odak tespit edilmedi. KHAK'li olgularda ise 287 (%65,6) odak solid, 146 (%33,4) odak kistik, 4 (%1) odak hemorajik vasıfta izlendi (Tablo 3).

Tablo 3.

	n	Solid	Kistik	Hemorajik
Beyin Metastaz	603	%59.3 (358)	%38.3 (231)	%6.1 (14)
KHDAK	166	%42.7 (71)	%51.2 (85)	%6.1 (10)
Adenokarsinom	93	%38.7 (36)	%50.5 (47)	%10.7 (10)
Epidermoid Karsinom	33	%30.3 (10)	%69.7 (23)	%0 (0)
KHAK	437	%65.6 (287)	%33.4 (146)	%1 (4)

Tüm olgularımızda beyine metastaz yapan odakları sağ ve sol hemisfer olarak ayırdık. Olgularımızda beyin metastaz odakları: frontal, paryetal, temporal, oksipital, serebellum, dura, talamus, pons, korpus kallozum, optik kiazma, forniks lokalizasyonlarındaydı. Tüm olgularımızda 307 (%50,9) odak sağ hemisferde, 292(%48,4) odak sol hemisferde ve 4 (%0,7)

odakta orta hatta izlendi. Frontal lobta 232 (%38,5), metastatik odak izlenmiş olup lezyonların %51,7'si sağda, %48,3'ü solda izlenmiştir. Paryetal lobta 121 (%20) odak izlenmiş olup lezyonların %52'si sağda, %48'i solda izlenmiştir. Temporal lobta 68 (%11,3) odak izlenmiş olup lezyonların %44,2 sağda, %55,8'i solda izlendi. Oksipitalde 76(%12,6) odak izlenmiş olup lezyonların %44,7'si sağda, 55,3'ü solda izlendi. Serebellumda 81 (%13,4) odak izlenmiş olup lezyonların %61,7'si sağda, %38,3'ü solda izlendi. Diğer bölgelerde 9 (%1,5) adet pons lezyonu, 10(%1,6) adet dural metastaz, 2 (%0,33) talamus lezyonu ve birer adet korpus kallosum,optik kiazma, forniks lezyonu mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4.

	n	Toplam	Sağ Hemisfer	Sol Hemisfer
Beyin metastaz	603	%100	%50.9	%48.4
Frontal	232	%38.5	%51.7	%48.3
Paryetal	121	%20	%52	%48
Temporal	68	%11.3	%44.7	%55.3
Oksipital	76	%12.6	%44.7	%55.3
Serebellum	81	%13.4	%61.7	%38.3
Pons	10	%1.7	%60	%40
Dura	10	%1.7	%50	%50
Talamus	2	%0.33	%100	%0

* n (Korpus Kallozum, Optik Kiazma, Forniks) = 3

Olguların histopatolojik tanılarına göre beyin metastaz lokalizasyonları değerlendirilmiş olup KHKDAK tanılı hastaların frontalde 62 (%37,3) odak, paryetalde 29 (%17,4) odak, temporalde 17 (%10,2) odak, oksipitalde 22(%13,3) odak, serebellumda 26 (%15,6) odak, ponsta 3 (%1,8) odak, talamusta 1 (%0,6) ve 6 (%3,6) odakta dural metastaz izlenmiştir. Adenokarsinom tanılı hastalarda frontalde 35 (%37,6) odak, paryetalde 17 (%18,3) odak, temporalde 7(%7,5) odak, oksipitalde 13 (%14) odak, serebellumda 16 (%17,2) odak, birer adet pons ve talamus metastazı (%1,1) ve 3 (%3,2) odakta dural metastaz izlenmiştir. Epidermoid karsinom metastazlarının 13'ü (%39,4) frontalde, 5'i (%16,5) paryetalde, 6'sı(%18,2) temporalde, 2'si (%6) oksipitalde, 4'ü (%12,1) serebellumda, 2'si (%6) ponsta ve

1 tanesinde (%3) durada izlenmiştir. KHAK tanısı alan hastaların 145 odakta (%33,1) frontalde, 68 odakta (%15,5) pariyetalde, 66 odakta (%15,1) temporalde, 58 odakta (%13,3) oksipitalde, 87 odakta (%19,9) serebellumda, 6 odakta (%1,4) ponsta, 2 odakta (%0,4) durada ve birer adet (%0,2) korpus kallozum, optik kiazma ve fornikte metastatik lezyonlar mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5.

Histolojik Tip	Frontal	Pariyetal	Temporal	Oksipital	Serebellum	Diğer
KHDAK	%37.3	%17.4	%10.2	%13.3	%15.6	%1.8 Pons, %3.6 Dura, %0,6 Talamus
<i>Adenokarsinom</i>	%37.6	%18.3	%7.5	%14	%17.2	%1.1 Pons,Talamus, %3.2 Dura
<i>Epidermoid Karsinom</i>	%39.6	%16.5	%18.2	%11.6	%12.1	%3 Dura
KHAK	%33.1	%15.5	%15	%13.3	%19.9	%1.4 Pons, %0.4 Dura, %0.2 Korpus Kalloszum, %0.2 Optik Kiazma, %0.2 Forniks

Tartışma

Yirminci yüzyılın başlarında nadir bir hastalık olarak görülen akciğer kanseri son yıllarda sıklığı artan önemli bir sağlık problemidir. Genel ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır [5]. Akciğer kanseri beyine en sık metastaz yapan tümördür [6]. Akciğer kanserleri

beyin metastazının en sık nedeni olup akciğer kanserli hastaların % 10' nunda başlangıçta ve hastalığın seyri sırasında bu oran %40-60'a kadar çıkabilmektedir [1]. Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazının varlığı ve metastatik odak sayısı, hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir [3,4]. Yapılan çalışmalarda, hastaların asemptomatik olması, beyin metastazının tek olması ve metakron olması iyi prognostik faktörleridir [1,7]. En iyi prognoz, primer tümörün ve beyin metastazının her ikisinin eksize edilmesidir [8]. Metastazektomi uygulanan hastalarda sağkalım süreleri oldukça uzundur. Beyin metastazı tek olan hastalarda sağkalım sürelerinin daha fazla olacağı bilinmektedir [4,9]. Metastazektomi için lezyonun tek olması ve beyinde uygun lokalizasyonda olması önemlidir.

Beyin metastazları genellikle arteriyel sulama alanlarının kesişim noktaları olan watershed alanlarında olmaya meyillidir. Özellikle orta ve arka serebral arterlerin karıştığı bölgelerde kan akım hızının yavaşladığı yerlerde daha sık görülür. Bununla beraber komşuluk yoluyla menikslere veya kafa tabanına yayılırlar [6,10].

Çalışmamızda, akciğer kanserlerinin patolojik tanılarına göre, beyin metastazlarının lokalizasyonlarına, solid, kistik ve hemorajik özelliklerine , tek ve multipl olmalarına göre değerlendirdik. Tüm akciğer kanser tanılı hastalarımızda ortalama metastaz sayısı 5,8'di. KHAK'li hastalarda ortalama metastaz sayısının diğer kanser tiplerinden daha fazla olduğunu tespit edildi. KHDAK kanserli hastaların alt tiplerinde ise adenokarsinom tanılı hastalarda epidermoid karsinomaya göre oransal olarak belirgin fark saptadık (Tablo 1). İncelenen 603 metastatik odak, histopatolojik tanılarına bakılmadan %50,9 oranında sağ hemisferde izlendi. Sol hemisferle arasında belirgin oransal fark izlenmedi. Tüm odakların %38,5'i frontal lobta izlendi. Frontal lobtan sonra en sık metastaz paryetal lobta olup %20 oranında görüldü. Diğerleri sıklık sırasıyla serebellum (%13,4), oksipital (%12,6), temporal (%11,3), dura (%1,6), pons (%1,5), thalamus (%0,33) olarak sıralandı. Bir hastamızda ise korpus kallosum, optik kiazma ve forniks metastazı mevcuttu. Literatürde metastazların %80 supratentorial, %15'inin serebelluma ve %5'inin beyin sapına yerleştiği düşünülmektedir [11-13]. Bizim çalışmamızda da %85,1 oranında supratentorial, %13,4 oranında infratentorial yerleşim izlendi. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastazların en sık yerleşim yeri %34,1 ile pariyetal lob bulunurken, Hsiung ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişlerdir [14,15]. Kula ve arkadaşları ise en sık metastazı frontal lobta bulmuşlardır [16]. Biz

çalışmamızda metastazın en sık yerleşim yerini %38,5 oranında frontal lobta kaydettik (Tablo 2).

Akciğer kanserli hastalarda histopatolojik tanılarına göre beyin metastaz lokalizasyonları ise KHDAK'lı hastalarda en sık metastaz frontal lobta, %37,3 oranında bulundu. İkinci sıklıkta %15,6 oranında serebellumda tespit edildi. Epidermoid karsinom da frontal lobta %39,6; ikinci sıklıkta en sık yerleşim yeri serebellumda %19,9 oranında tespit edildi. KHAK' de benzer bulgular mevcut olup frontalde % 33,1, serebellumda %19,9 oranında bulundu.

İncelenen tüm olgularda sayısal olarak toplam metastazın %72,4 oranında KHAK'ye, %27,8'i KHDAK aitti. KHDAK arasında sayısal olarak metastazların %56'sını adenokarsinom, %19'u epidermoid karsinom ve %25' i histopatolojik olarak alt tiplendirme yapılmayan gruptaydı. Tüm olgularımız içinde %46,,6 oranında multipl %53,4 oranında soliter beyin metazası mevcuttu. KHAK' lerde multipl metastaz oranı % 82,3 oranında tespit edilmiş olup, tüm olgular içinde en yüksek orana sahip bulundu. Epidermoid karsinom ise %67,5 oranında tek metastaz mevcut olup tüm tipler arasında en yüksek oranda tespit edildi. Beyin metastazlarında %39-50'si tek metastaz bildirilmiştir [1]. Gülhan ve ark yaptıkları çalışmada %47,7, Kula ve ark. bu oranı %54 , Yurdakul ve ark. %59, Kömürçüoğlu ve ark. %37,5 oranında soliter metastaz saptamışlardır [16-18]. Bizim çalışmamızda bu oran %53,4 oranında olup oran olarak en yüksek epidermoid tipte soliter metastaz saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda akciğer kanserli olgularda tüm beyin metastazlarının %59,3'ü solid, %38,3 büyük oranda kistik komponent içeren ve %6,1 oranında ise hemorajik karakterdeydi. Oran olarak solid özellikte kanser metastazı KHAK olup %65,6 oranında bulundu. Epidermoid karsinomlar içinde ise yüksek oranda kistik metastaz tespit edilmiş olup bu değer %69,7 idi. Hemorajik tipte metastaz ise en yüksek oranda %10,7 ile adenokarsinomlarda tespit edildi (Tablo 3).

Beyin metastazları, akciğer kanserli olgularda en önemli prognostik faktörlerden biridir. Primer tümörü kontrol altına alınan akciğer kanserli hastalarda beyin metastazlarının tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Daha önceleri radyoterapi intrakranial metastazların ana şekli iken bir çok çalışma cerrahinin faydasını ortaya koymuştur. Tek metastazı olan olgularda cerrahi tedavi hastaların sağ kalım sürelerini uzatmıştır [19,20]. Bununla beraber radyoterapi ve radyocerrahi uygulamaları ile beraber beyin metastazlarında önemli yol katedilmiştir ancak bu uyguamalar tedavide cerrahinin yerini tamamen ortadan

kaldıramamıştır [21,22]. Cerrahi tekniklerin ilerlemesi ile tümöre daha rahat ulaşılabilmesi, multipl metastazlarda radyocerrahi ile birlikte rezeksiyon uygulamalarını da gündeme getirmiştir [23].

Tümörün boyutu, lokalizasyonu, tek veya multipl sayıda olması tedavi seçeneklerinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda beyin metastazlarının özelliklerinin tedavi öncesi uygulanacak yöntem açısından pozitif bir öngörü sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla beraber epidermoid karsinomların beyin metastazlarında en sık frontalde bulunması ve büyük oranda tek lezyon olması sebebiyle tedaviden daha fazla fayda göreceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Penel N, Birchet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, Lafitte JJ. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. Lung Cancer. 2001;33(2-3):143-54.
2. Nugent JL, Bunn PA, Mathews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, Minna JD. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma. Cancer. 1979;44(5):1885-93.
3. Mogulkoç N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroglu A, ed, Akciğer Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000:57-76.
4. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY; Surgical management of non-small cell lung. Chest. 2001;119(5):1469-75.
5. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingpo CA. Cancer statistics. Cancer J Clin. 2000;50(1):7-33.
6. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol. 1988;45(7):741-4.
7. Jacot W, Quantin X, Boher JM, Andre F, Moreau L, Gainet M, Depierre A, Quoix E, Chevalier TL, Pujol JL. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: A multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. Br J Cancer. 2001;84(7):903-9.
8. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. Resection of brain metastases from non-small cell lung carcinoma. Results of therapy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103(3):399-411.
9. Billings PS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(3):548-53.

10. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR : A comprarision of surgical resection and steretotactic radiosurgery in treatment of solitary brain metastases: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(5):1169-76.
11. Dorai Z, Sawaya R, Yung WKA. Brain metastasis. In: Westpal M, Rutka JT, Grossman SA, eds, Neuro-oncology of CNS tumors. Berlin: Sprnger, 2006; 304-317.
12. Salvati M, Cervoni L, Tarantino R, Puzzilli F, Delfini R. Solitary cerebral metastasis as first symptom of lung cancer. Neurochirurgie. 1994;40(4):256-8.
13. Winston KR, Walsh JW, Fisher EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer. 1980;45(10):2639-45.
14. Yurdakul AS, Halilçolar H, Öztürk C, Tatar D, Karakaya j. Beyin metastazı bulunan primer akciğer kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2006;54(3): 235-42.
15. Hsiung CY, Leung SW, Wang CJ, Lo SK, Chen HC, Sun LM, Fang FM. The prognostic factors of lung cancer patients with brain metastases treated with radiotherapy. J Neuro-Oncol. 1998;36(1):71-7.
16. Kula Ö, Kula BN, Bayram H. Primer akciğer kanserlerinde beyin metastazları. 20. Yıl Akciğer Günleri kongre kitabı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Yayınları, 1995: 147-52.
17. Gülhan M, Ertürk A, Canbakan S, Özyılmaz E, İnönü H, Çapan N. Akciğer kanserinde beyin metastazı: 44 hastanın retrospektif analizi. Solunum Hastalıkları. 2002;13:256-64.
18. Kömürçüoğlu A, Kömürçüoğlu B, Konya A, Edipoğlu H, Utkaner G, Çelikten E, Tibet G. Beyin Metastazı Semptomları ile Ortaya Çıkan Akciğer Kanseri. Solunum Hastalıkları. 2003;14: 41-45
19. 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. 1990;322(8):494-500.
20. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaars JA, Wattendorff AR: Treatment of single brain metastasis radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol. 1993;33(6):583-90.
21. 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. 1999;91(1):35-43.
22. Patchell RA: Metastatic brain tumors. Neurol Clin. 1995;13(4):915-25.
23. Weinberg JS, Lang FF, Sawaya R: Surgical management of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2001;3(6):476-83.