



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI HAYDARPAŞA NUMUNE
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİğİ
STEREOTAKTİK BEYİN BİYOPSİSİ
YAPILAN OLGULARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Abdullah Yolcu

Tez DanıŐmanı:

Doğ. Dr. Selin Tural Emon

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji asistanlık sürecimdeki desteklerinden ötürü eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Arif Tarkan alıőaneller'e, tez danıőmanım Do. Dr. Selin Tural Emon'a, uzmanlarımız Do. Dr. Ezgi Akar'a, Do. Dr. Mustafa Efendioğlu'na, Op. Dr. Cem Akkurt'a, Op. Dr. Ali Erhan Kayalar'a, Op. Dr. Sarper Kocaoğlu'na, Op. Dr. Tuncay Demirbilek'e ve Op. Dr. Eylem Burcu Kahraman Özlü'ye; birlikte alıőmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım Dr. Mazhar Mammadov'a, Dr. Fatih Toprak'a, Dr. Evren Duran'a, Dr. Mehmet Ali Okuyucu'ya ve Dr. Yunus Emre Aydıngöz'e teőekkürlerimi sunuyorum.

Tez yazım sürecindeki yardımlarından ötürü sekreterimiz Safiye oltuoğlu'na teşekkür ediyorum.

Yaşam boyu hep yanımda olan annem Ayőe Yolcu'ya, babam Fazıl Yolcu'ya ve ablam Gonca Yolcu Özer'e sevgilerimle.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	33
SONUÇ	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	48
EKLER	50

KISALTMALAR

BCL-2: B-Cell Lymphoma 2

BCL-6: B-Cell Lymphoma 6

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

GB : Glioblastoma

IDH: İzositrat Dehidrojenaz

MR: Manyetik Rezonans

TP53: Tumor Protein 53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Olguların cinsiyet, yaş, lezyon bölgesi ve yerleşim yerine göre dağılımı

Tablo 2. Derin yerleşimli, hemisferik ve multipl lezyonların dağılımı

Tablo 3. Patolojik tanıların genel dağılımı

Tablo 4. Glioblastoma ve lenfoma dışı tanıların dağılımı

Tablo 5. Lezyonların kontrast tutma paterni

Tablo 6. Glioblastoma, lenfoma ve metastazların kontrast tutma paternleri

Tablo 7. Yerleşim yerlerine göre patolojik tanıların ayrıntılı dökümü

Tablo 8. Glioblastoma, lenfoma ve metastazların yerleşim yerleri

Tablo 9. Yıllara göre glioblastoma, metastaz ve lenfomalardaki kümülatif artış

Tablo 10. Yıllara göre glioblastoma, metastaz ve lenfomaların dağılımı

Tablo 11. Patolojik tanımlarla ortalama sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 12. Patoloji sonuçlarına göre immunhistokimyasal dağılım

Tablo 13. Lenfomalarda Bcl-2 pozitifliğinin sağ kalımla ilişkisi

Tablo 14: Lenfomalarda Bcl-6 pozitifliğinin sağ kalımla ilişkisi

Tablo 15. Lenfomalarda Bcl-2 pozitifliğinin sağ kalım süresiyle ilişkisi

Tablo 16. Lenfomalarda Bcl-6 pozitifliğinin sağ kalım süresiyle ilişkisi

Tablo 17. Glioblastoma ve lenfomalarda Ki-67 ortalamaları

Tablo 18: Glioblastoma ve lenfomalarda sağ kalım oranları

Tablo 19. Sağ kalım süresiyle p53 yüksek ekspresyonu arası ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Horsley, Clarke ve tasarladıkları stereotaktik çerçeve

Şekil 2. Spiegel, Wycis ve tasarladıkları stereotaktik çerçeve

Şekil 3. Leksell ve tasarladığı stereotaktik çerçeve

Şekil 4. Biyopsi çerçevesinin yerleştirilmesi

Şekil 5. Biyopside hedeflenen noktanın kontrastlı BT'de x ve y eksenini üzerinden koordinatlarının hesaplanması.

Şekil 6. N-Plakalar takılı vaziyette tomografi çekimi

Şekil 7. Hedef noktaya biyopsi kanülü gönderilmesi

Şekil 8. Glioblastoma tanılı hastanın kontrastlı MR görüntüsü

Şekil 9. Sağ bazal ganglionda yer alan lezyona yönelik stereotaktik biyopsi işlemi öncesi kontrastlı BT'de hedef koordinatların hesaplanması.

Şekil 10. Lenfoma hastasının kontrastlı MR görüntüsü.

Şekil 11. Sağ bazal ganglionda yer alan lezyona yönelik biyopsi işlemi öncesi kontrastlı BT'de biyopsi alınacak noktanın hesaplanması.

Şekil 12. Metastaz hastasının kontrastlı MR görüntüsü.

Şekil 13. Sol spleniumda yer alan lezyona yönelik biyopsi işlemi öncesi kontrastlı BT'de hedef noktanın belirlenmesi.

ÖZET

Amaç: Serebral lezyonların takip ve tedavisinde histopatolojik tanı oldukça önemlidir. Mikrocerrahi yöntemle rezeksiyon her hastaya uygun değildir. Ağır komorbidite sahibi, ileri yaşlı hastalarda ve derin yerleşimli lezyonlarda stereotaktik beyin biyopsisi uygulanabilir. Çalışmamızda stereotaktik beyin biyopsisi yaptığımız hastalar incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Haydarpaşa Numune Hastanesi nöroşirürji kliniğinde 2012-2020 yılları arasında stereotaktik biyopsi uygulanan 110 vaka incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, lezyonun radyolojik özellikleri, patolojik tanı, immünohistokimyasal tanı, ortalama sağ kalım gibi özellikler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 110 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarımızın %36,4'ü kadın, %63,6'sı erkektir. Ortalama yaş 57,3'tür. Lezyonların %42,7'sinin derin yerleşimli, %40'ının hemisferik, %17,3'ünün multipl olduğu saptanmıştır. Biyopsi sonucunda 110 hastanın %36,4'ü glioblastoma, %23,6'sı lenfoma, %15,5'i metastaz tanısı almıştır. Geri kalan %24,5'lik kısımda abse, düşük grade glial tümör, demiyelinizan hastalık ön sırada gelmektedir. Glioblastomaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) hemisferik bölgede yer aldığı ve periferik kontrastlandığı bulunmuştur. Tüm glioblastoma hastalarımızda IDH mutasyonu negatiftir. Lenfomaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) derin yerleşimli olduğu ve homojen kontrastlandığı bulunmuştur. Tüm lenfoma hastalarımız diffüz büyük B hücreli lenfoma subtipindedir. Multipl olma eğilimi en yüksek lezyonların metastazlar olduğu saptanmıştır. Metastaz tanısı alan hastalarımızda en sık primer odak akciğerdir. Lenfoma tanısı alan hastalarda yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) artış olduğu bulunmuştur. Glioblastoma, lenfoma ve metastaz tanısı alan hastalarda ortalama sağ kalım sırayla 8,1 ay, 6,1 ay ve 10,6 aydır. Sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Glioblastomalarda Ki-67 oranı ve p53 yüksek ekspresyonu çalışılmış ve ortalama sağ kalımı etkilemediği görülmüştür. Lenfomalarda Ki-67 oranı, Bcl-2 ve Bcl-6 pozitifliği bakılmış ve ortalama sağ kalıma etki etmediği bulunmuştur. İşlem sonrası tomografide %2,7 hastada hemoraji görülmüştür. Operasyon sonrası mortalite görülmemiştir.

Sonuç: Serebral lezyonların tanı ve tedavisinde radyoloji ve histopatolojinin önemi bilinmektedir. Stereotaktik biyopsi işlemi düşük morbidite ve düşük mortalite oranıyla tansal önemini korumaktadır. İmmünohistokimyasal parametrelerin prognostik önemi hakkında ileri çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Stereotaktik beyin biyopsisi, primer santral sinir sistemi lenfoması, glioblastoma, serebral metastaz, nöroonkoloji

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE STEREOTACTIC BRAIN BIOPSY CASES

ABSTRACT

Aim: Histopathological diagnosis is important in the follow-up and treatment of cerebral lesions. Microsurgical resection is not suitable for every patient. Stereotactic brain biopsy can be performed in patients with severe comorbidities, advanced age, and deeply located lesions. In our study, patients who underwent stereotactic brain biopsy were examined.

Materials and Methods: 110 cases who underwent stereotactic brain biopsy between 2012 and 2020 in the neurosurgery clinic of Haydarpaşa Numune Hospital were examined. Patients were evaluated retrospectively in terms of age, gender, radiological features of the lesion, pathological diagnosis, immunohistochemical diagnosis, and overall survival.

Results: In our study, we evaluated 110 patients. 36.4% of the patients were female and 63.6% were male. The average age is 57.3 years. It was determined that 42.7% of the lesions were deeply located, 40% were hemispheric, and 17.3% were multiple. As a result of biopsy, 36.4% of 110 patients were diagnosed with glioblastoma, 23.6% with lymphoma, and 15.5% with metastasis. In the remaining 24.5%, abscess, low-grade glial tumor and demyelinating disease come first. It was found that glioblastomas were located in the hemispheric region at a statistically significant ($p<0,05$) level and had peripheral enhancement. IDH mutation was negative in all our glioblastoma patients. It was found that the lymphomas were statistically significantly ($p<0,05$) deeply located and homogeneously enhanced. All of our lymphoma patients are in the diffuse large B-cell lymphoma subtype. It was determined that the lesions with the highest tendency to be multiple were metastases. The most common primary focus in our patients diagnosed with metastasis is the lung. It was found that there was a statistically significant ($p<0,05$) increase in patients diagnosed with lymphoma over the years. In patients diagnosed with glioblastoma, lymphoma, and metastasis, the overall survival was 8.1 months, 6.1 months, and 10.6 months, respectively. There was no significant difference between survival times. The Ki-67 ratio and high expression of p53 in glioblastomas were studied and did not affect the overall survival. Ki-67 ratio, Bcl-2 and Bcl-6 positivity were checked in lymphomas and it was found that it did not affect the overall survival. Hemorrhage was observed in 2.7% of the patients in the post-procedure tomography. No postoperative mortality was observed.

Conclusion: The importance of radiology and histopathology in the diagnosis and treatment of cerebral lesions is known. Stereotactic biopsy procedure maintains its diagnostic importance with its low morbidity and low mortality rate. Further studies on the prognostic importance of immunohistochemical parameters will be beneficial.

Keywords: Stereotactic brain biopsy, primary central nervous system lymphoma, glioblastoma, cerebral metastasis, neurooncology



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Geçtiğimiz yüzyılda görüntüleme tekniklerinde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Radyolojik tetkikler sayesinde pek çok hastalığın tanı ve tedavisi süratle tamamlanmaktadır. Bununla beraber, nöroşirürji pratiğinde kesin tanı koymak adına biyopsi kavramı hala önemini korumaktadır. Radyolojik görüntüler patolojik lezyonun yeri, büyüklüğü, komşuluğu gibi önemli bilgiler verse da pek çok kez lezyonun ne olduğu ancak biyopsiyle anlaşılmaktadır.

Her klinik olguda açık cerrahi yöntemle biyopsi almak mümkün olmamaktadır. Derin yerleşimli, fonksiyonel olarak önemli alanlarda yer alan, çoklu lezyonlarda; ciddi komorbiditesi olan hastalarda açık mikrocerrahi yöntemin uygulanamadığı durumlarda hastadaki lezyonun tanısının konması ve tedavinin gecikmeden başlanması adına stereotaktik beyin biyopsisi ön plana çıkmaktadır.

Stereotaktik beyin biyopsisi düşük morbidite ve mortalite oranına sahip minimal invaziv bir yöntemdir ve son yıllarda medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi yöntemlerinde sağlanan ilerlemeler nedeniyle gittikçe artan öneme sahiptir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve stereotaksi sistemiyle radyolojik görüntüleme cihazı arasında uyumu artıran yazılımlar sayesinde stereotaktik yöntemle epilepsi cerrahisi, hareket bozuklukları tedavisi gibi fonksiyonel işlemler yapılabilmektedir. Ayrıca nöroonkolojik açıdan da beyin biyopsisi daha düşük komplikasyonla ve daha yüksek hassasiyetle yapılır hale gelmiştir.

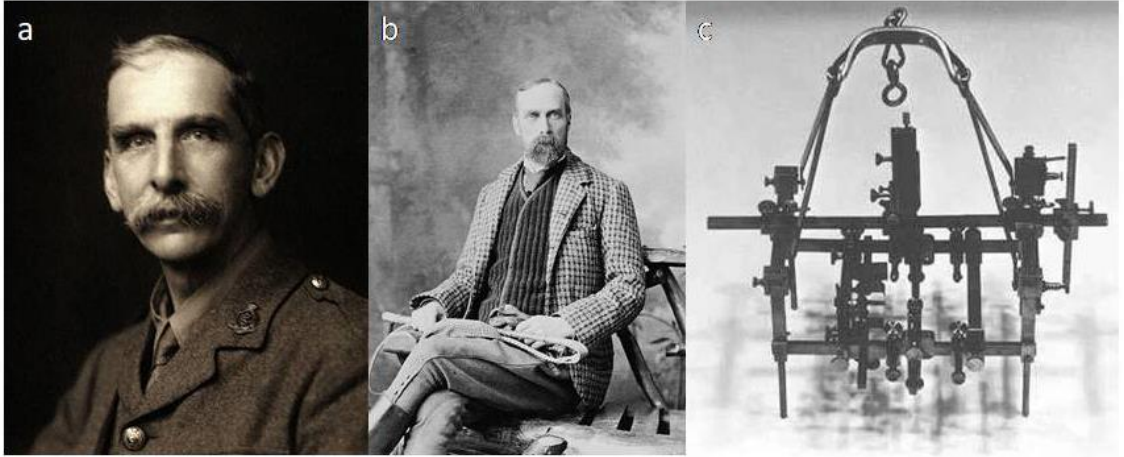
Bu çalışmada, kliniğimizde 2012 ile 2020 yılları arasında radyolojik olarak serebral lezyon tanısı alan ve stereotaktik biyopsi işlemi uygulanan 110 olgu demografik yapı, patolojik tanı, radyolojik özellikler gibi yönlerle retrospektif olarak incelenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.STEREOTAKTİK BEYİN BİYOPSİSİNİN TARİHÇESİ

Harvey Cushing'in "Bir nöroşirürjiyenin tümörün görünümünden olası histolojik davranışını tahmin etmesi kadar değerli bir şey olamaz." sözleriyle ifade ettiği üzere patolojik tanı nöroşirürjinin olmazsa olmazıdır (1). Stereotaktik biyopsi bizlere beynin ulaşılması zor bölgelerine düşük komplikasyonla ulaşma imkanı vermektedir.

Etimolojik olarak *stereotaksi* terimi, "üç boyutlu, katı" anlamlarına gelen "*stereon (στερεόν)*" ve "yönelme" anlamına gelen "*taxis (τάξις)*" sözcüklerinin birleşiminden oluşur. Her iki sözcük de Yunancadır. 19. Yüzyılın sonlarında Alman bilim insanı Dittmar hayvan deneylerinde bıçak yönlendiren aparat kullanmış (2, 3); Fransa'da Remy ve Contremoulins röntgen ve başlık eşliğinde cerrahi uygulama yapmış (4); Rus anatomist Zernov "*ensefalometre*" adlı kortikal rehber cihazı kullanmıştır (5). Stereotaktik üç boyutlu yöntemler ise Horsley ve Clarke tarafından 1908'de (Şekil 1) ilk stereotaktik çerçevenin kullanımıyla başlamıştır (6).

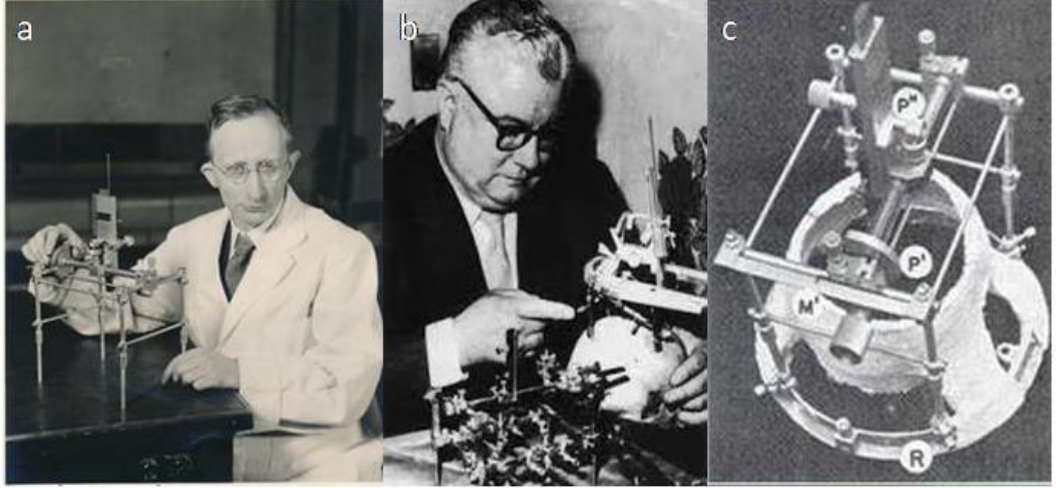


Şekil 1. a) Victor Horsley (1857-1916) **b)** Robert Henry Clarke (1850-1926)

c) Horsley ve Clarke tarafından 1908 yılında kullanılan stereotaktik çerçeve

Kanadalı anatomist Mussen, Horsley ve Clark'ın ürettiği çerçeveyi 1918 yılında revize etmiştir (7,8). Bu çerçevelerin çalışma prensibinde temel olarak kalvaryumdaki belirleyici noktalar üzerinden serebral yapılara ulaşmak vardır. Bununla beraber, standart belirleyici noktalar her zaman hastadaki serebral yapılarla

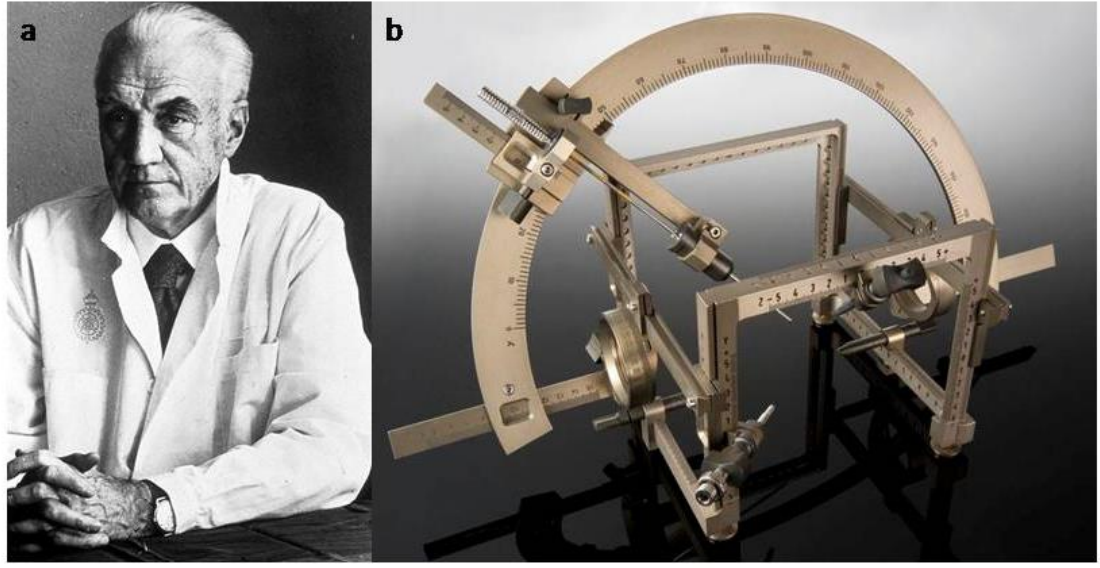
uyumluluk göstermemektedir. Bu sorunu çözmek amacıyla Spiegel ve Wycis 1947’de yeni bir stereotaksi çerçevesi geliştirmişlerdir (Şekil 2). Bu çerçeve hastanın kafasına sargı bezleriyle sabitlenir. Çerçeve üzerinde hareketli prob vardır. Bu prob üç ekseninde hareket edebilir. Pnömoensefalografi röntgen görüntüleri yardımıyla hedef noktaya prob gönderilir. Bu görüntülemelerde temel olarak ventriküler yapılar, foramen Monro ve pineal bez referans alınır. Bu işleme “*stereoensefalotomi*” adı verilmiş ve ağırlıklı olarak fonksiyonel nöroşirürji pratiğinde kullanılmıştır (9).



Şekil 2. a) Ernest Adolf Spiegel (1895-1985) b) Henry Wycis (1911-1972)
c) Spiegel ve Wycis tarafından 1947 yılında tasarlanan stereotaksi çerçevesi

Zaman içinde farklı bölgelerde farklı stereotaksi sistemleri üretilmiştir. Fransız psikiyatr ve nöroşirürjiyen Jean Talairach 1949’da kendi stereotaksi sistemini geliştirmiştir. Bu sistemde röntgen ventrikülogram kullanmış, kendi koordinat sistemini oluşturmuş ve referans noktası olarak ön ve arka kommissüral yapıları almıştır (10,11). Japonya’dan Hirotaro Narabayashi (12), Amerika Birleşik Devletleri’nden Bailey ve Stein (13), Almanya’dan Riechter ve Wolff (14) da kendi stereotaksi sistemlerini geliştirmişlerdir.

İsveçli nöroşirürjiyen Lars Leksell’in 1951 yılında geliştirdiği (Şekil 3) stereotaksi sistemi ise sabit bir çerçeve ve bu sabit çerçeveye monte edilmiş hareketli bir probdan oluşmaktadır. Bu sistemde sabit çerçeve kafaya pinler yardımıyla oturtulur. Hareketli prob ise ventrikülogram yardımıyla belirlenen hedef noktaya gönderilir (15-17).



Şekil 3. a) Lars Leksell (1907-1986) b) Lars Leksell tarafından 1951 yılında geliştirilen stereotaksi çerçevesi

İlerleyen yıllarda yaygınlaşan radyolojik görüntüleme yöntemleriyle beraber stereotaksi yöntemi de MR ve BT ile koordine olarak daha düşük komplikasyonla yapılmaya başlanmıştır.

2.2. STEREOTAKTİK BEYİN BİYOPSİ İŞLEMİ

2.2.1. Hasta Seçimi

Biyopsi işlemi gereken durumlarda hastanın ve lezyonun durumu bir bütün olarak değerlendirilmeli ve mikrocerrahi yöntemle mi, stereotaktik biyopsi yöntemiyle mi biyopsi alınmasının daha uygun olacağı kararı verilmelidir.

2.2.1.1. Stereotaktik biyopsi işlemi ön plana çıkaran durumlar:

a) Kranyotomiyle rezeksiyon halinde ileri düzey nörolojik defisit olabilecek bölgelerde (beyin sapı, korpus kallozum, bazal ganglion gibi) yerleşen veya açık cerrahi hastanın klinik durumunun tolere edemeyeceği infiltratif lezyonlar.

b) Radyolojik olarak görüntülenmiş ve rezeke edilemeyecek çoklu lezyonlarda biyopsi dışında ayırıcı tanı yapılamaması hali.

c) Kemoterapi radyoterapiyle tedavisi planlanacak (germinom, lenfoma gibi) neoplazileri düşündüren lezyonlar.

d) Multipl skleroz, infarktüs, radyonekroz, nörobehçet, enfeksiyon, organize hematoma gibi neoplazi dışı patolojileri düşündüren lezyonlar.

e) Primer tanısı bilinen metastatik lezyonlu olgularda, metastaz dışı patoloji düşündürülen lezyon varlığı.

f) Aspirasyon planlanan kistik (apse gibi) lezyonlar. (18-26).

2.2.1.2. Stereotaktik biyopsiden kaçınılması gereken durumlar:

a) Vasküler malformasyon düşündürülen lezyonlar.

b) Biyopsi işleminin ciddi ödem artışı yapabileceği büyük kitlesel lezyonlar.

c) Dissemine hastalık, kanama bozukluğu, bölgesel enfeksiyon gibi cerrahi açıdan sorun teşkil edecek durumlar.

d) Hidrosefalinin eşlik ettiği olgularda biyopsiden önce şantlama işleminin yapılması önerilir.

e) İleri düzey beyin ödemi ve serebral şiftin eşlik ettiği olgular (18,20,23-27).

2.2.2. İşlem Öncesi Hazırlık

Operasyon öncesi bilgilendirme yapıp aydınlatılmış onam alınır ve rutin laboratuvar tetkikleriyle anestezi değerlendirmesi yapılır. İşlem rutinde sedo-analjezi eşliğinde yapılır. Hasta uyumsuzluğu veya pediatrik hasta söz konusuysa genel anestezi uygulanabilir.

Serebral lenfomalı hastalarda kortikosteroid kullanımı patolojik bulguları değiştirebilir. Bu nedenle, radyolojik görüntülemelerin öncelikle lenfoma düşündürdüğü hastalarda biyopsi öncesi kortikosteroid kullanımından kaçınmakta fayda vardır.

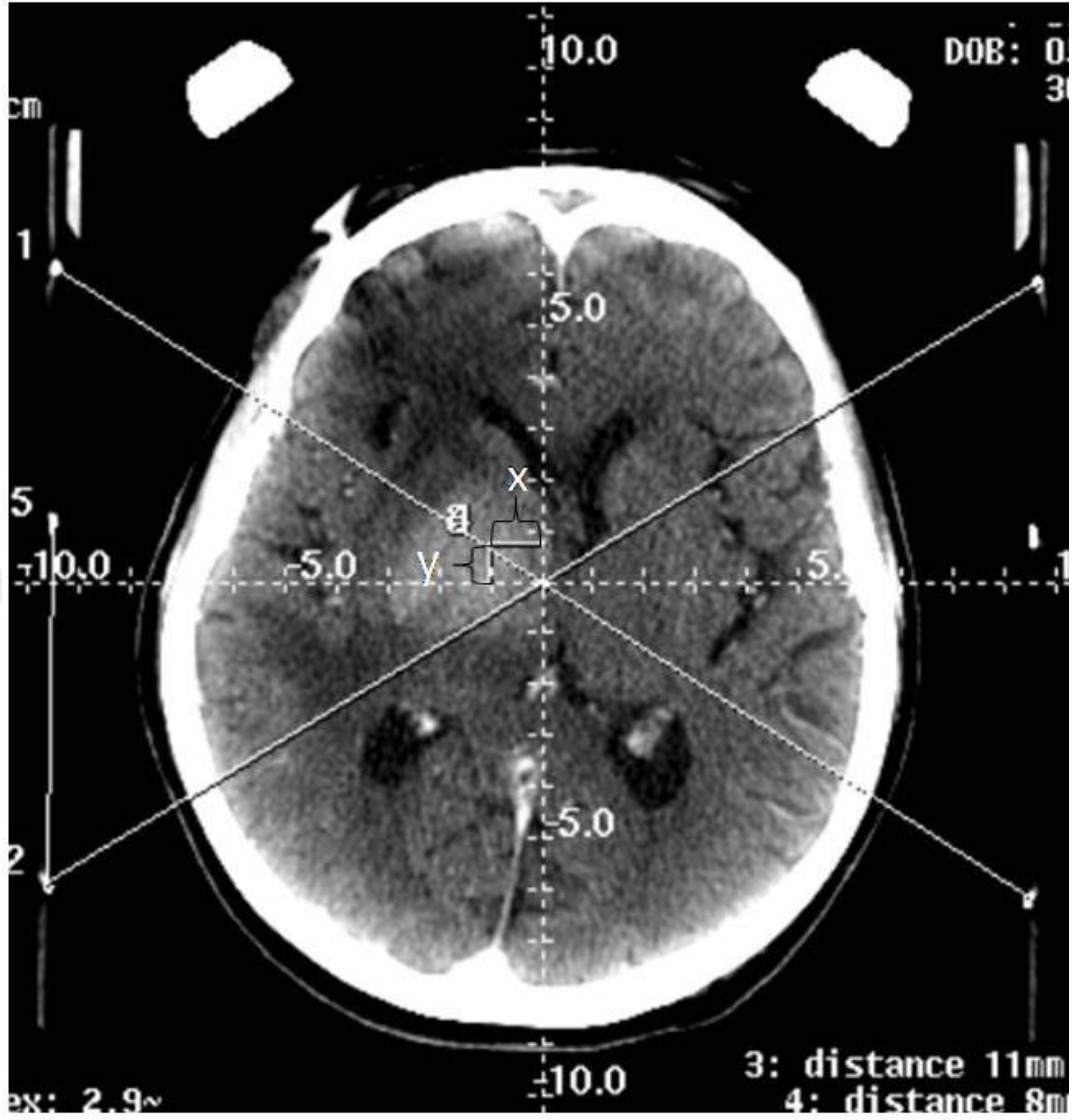
Stereotaksi çerçeve pinlerinin takılacağı noktalar povidin iyodürle temizlenir. Lokal anestezi altında koordinat çerçevesi dört noktadan vidalarla kalvaryuma sabitlenir (Şekil 4). Çerçevenin pinleri takılırken ön tarafta frontal sinüs fraktürü yönüyle dikkat edilmelidir. Çerçevenin sabitlendikten sonra kaymamasına özen gösterilir ve hasta koordinatların hesaplanması için radyolojik görüntüleme ünitesine alınır.



Şekil 4. Biyopsi çerçevesinin yerleştirilmesi

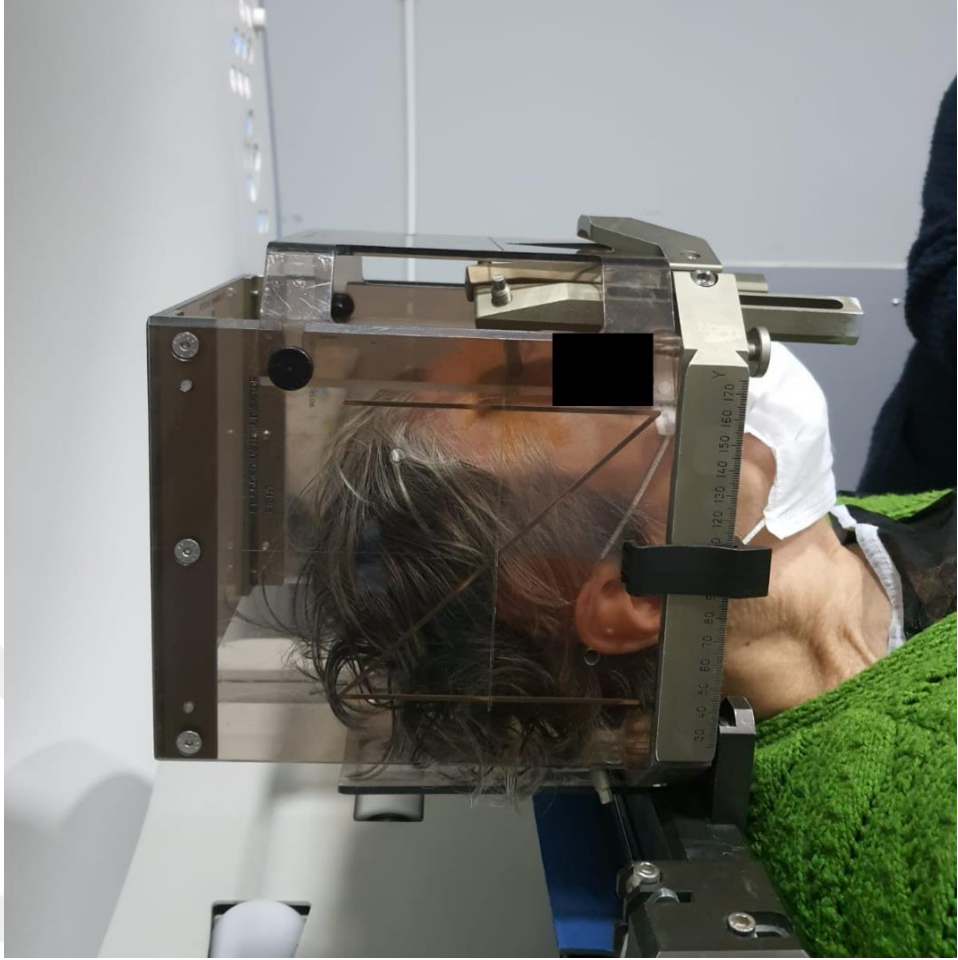
2.2.3. Koordinatların Hesaplanması ve Hedef Nokta Seçimi

İşlemin mantığı, biyopsi alınacak lezyonun BT kesitlerindeki yerinin çerçevede yer alan koordinat sistemiyle eşleştirilmesine dayanır. Hastanın kafasına sabitlenen çerçevede sağ-sol eksenini X koordinatına, ön-arka eksenini Y koordinatına karşılık gelmektedir. Leksell Stereotaksi Sistemi ® (Elekta Instrument Aktiebolag, İsveç) uygulanırken çerçevenin merkez noktası X ve Y ekseninde 100 olarak alınır. Lezyondaki hedef noktanın koordinatları bu merkez noktaya uzaklığına göre belirlenir (Şekil 5).



Şekil 5. Biyopside hedeflenen noktanın kontrastlı BT’de x ve y eksenini üzerinden koordinatlarının hesaplanması.

Çerçeve takılı vaziyette BT çekilen hastada lezyonun stereotaktik çerçevede bulunan N-plakalara (Şekil 6) göre konumundan faydalanarak Z eksenini de (yukarı-aşağı doğrultusu) belirlenir. Böylelikle biyopsi hedefi üç boyutlu düzlemde belirlenmiş olur.



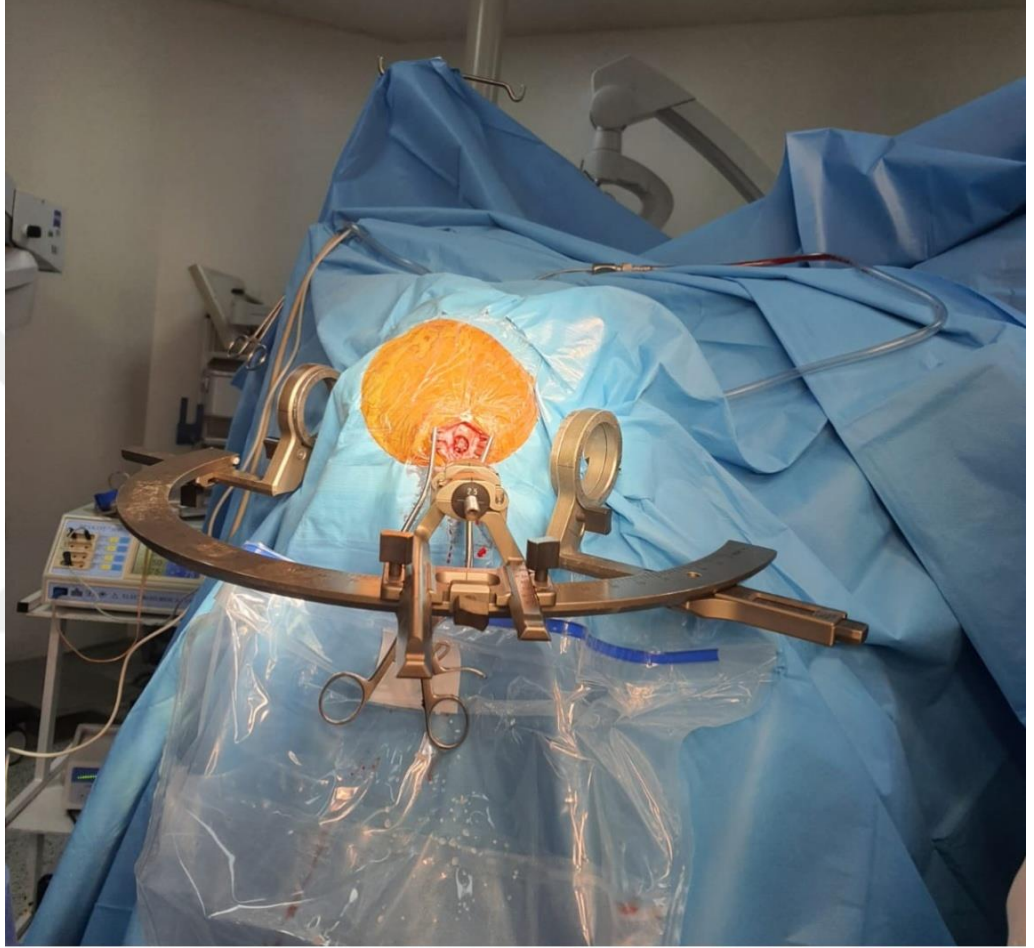
Şekil 6. N-Plakalar takılı vaziyette tomografi çekimi

Hedef noktaya ulaşırken önemli nöral ve vasküler yapılara zarar vermeden en kısa hattan gitmeye; dural sinüs, lateral fissür, ventrikül ve tentoryum gibi yapılardan geçmemeye dikkat edilir. Beyin sapı lezyonlarında vertikal eksenin tercih edilmesi beyaz cevher traktlarına dik gidilmesini önleyerek ağır nöral hasardan kaçınılmasını sağlar. Posterior fossa lezyonlarında kemik artefaktlarından kaçınmak adına BT yerine MR uyumlu stereotaksi sistemi kullanılabilir. Serebellum yüzeyel damarları çoğunlukla oldukça ince olmaları nedeniyle serebellar biyopsiler vasküler açıdan daha güvenlidir. Homojen lezyonlarda lezyonun merkezi; heterojen ve kistik lezyonlarda lezyonun merkezi ve kontrastlanan çevre alan hedeflenir (22,29).

Farklı noktalardan biyopsi alınacaksa hesaplama işlemi diğer hedef lezyonlar için de yapılır ve hasta biyopsi çerçevesi takılı durumda ameliyathaneye alınır.

2.2.4. Biyopsi Alınması

Genelde sedo-analjezi yeterli olmakla beraber hasta uyumu düşükse genel anestezi de kullanılabilir. Cerrahi saha temizliği ve steril olarak örtülme sonrası lokal anestetik uygulanan bölgeden cilt insize edilir. Burr hole açılır, dura koagüle edildikten sonra insize edilir. Çerçeveye takılı biyopsi kanülü belirlenen hedef koordinata gönderilir (Şekil 7).



Şekil 7. Hedef noktaya biyopsi kanülü gönderilmesi

Bu aşamada vaskülaritenin az olduğu noktalar tercih edilir. Hedef noktada dört kadrandan biyopsi alınır. Kanama olması halinde birkaç dakika beklenir. Yetersiz spesimen gelmesi durumunda farklı bir hedef noktadan da biyopsi alınabilir. Gereken doku örneği alındıktan sonra yara yeri sütüre edilir, çerçeve çıkarılır ve hasta yatağına alınır.

2.2.5. İşlem Sonrası Süreç Ve Komplikasyonlar

İşlem sonrası dönemde vital bulgu ve nörolojik durum takibi önemlidir. Operasyon sonrası BT görüntülemesi yapılır. Stereotaktik biyopsiye bağlı başlıca komplikasyonlar intraserebral hemoraji, subdural hemoraji, BOS kaçağı, yeni oluşan parezi, cerrahi bölge enfeksiyonu ve nadiren de olsa tümör ekimidir (20,30,31).

2.3.BİYOPSİ DIŞI STEREOTAKTİK İŞLEMLER

Stereotaksi sistemi biyopsi dışı işlemlerde de kullanılmaktadır. Açık cerrahi işlem öncesi, giriş bölgesi belirlemenin güç olduğu patolojik lezyonlara ulaşma amacıyla stereotaktik kranyotomi yapılabilir. Nöronavigasyon kullanımında stereotaksiden faydalanılabilir. Hematom, kist, apse drenajında; şant ve rezervuar yerleştirme işlemlerinde stereotaksi kullanılabilir. Brakiterapi, radyoterapi, radyocerrahi gibi nöroonkolojik işlemlerde kullanılabileceği gibi fonksiyonel nöroşirürji pratiğinde de stereotaksik yöntemlerden faydalanılır. Bunların başında hareket bozuklukları, psikiyatrik bozukluklar, ağrı ve epilepsi tedavileri gelmektedir (32,33).

Parkinson, distoni, tremor tedavisinde stereotaktik cerrahiyle ablasyon (lezyon oluşturma) veya derin beyin stimülasyonu yapılabilir. Ablasyon tedavileri daha düşük maliyetli olmaları ve implant kullanılmadığı için hasta uyumunun daha kolay olmasıyla ön plana çıkarken; derin beyin stimülasyonu tedavileri yerleştirilen implantın kontrol edilebilmesi ve gerekirse çıkarılabilmesi nedeniyle tercih edilebilir (34-36).

2.4. PATOLOJİK TANILAR

Çalışmamızda yer alan 110 hastanın %36,4'ü glioblastoma, % 23.6'sı lenfoma, %15,5'i metastaz tanısı almıştır.

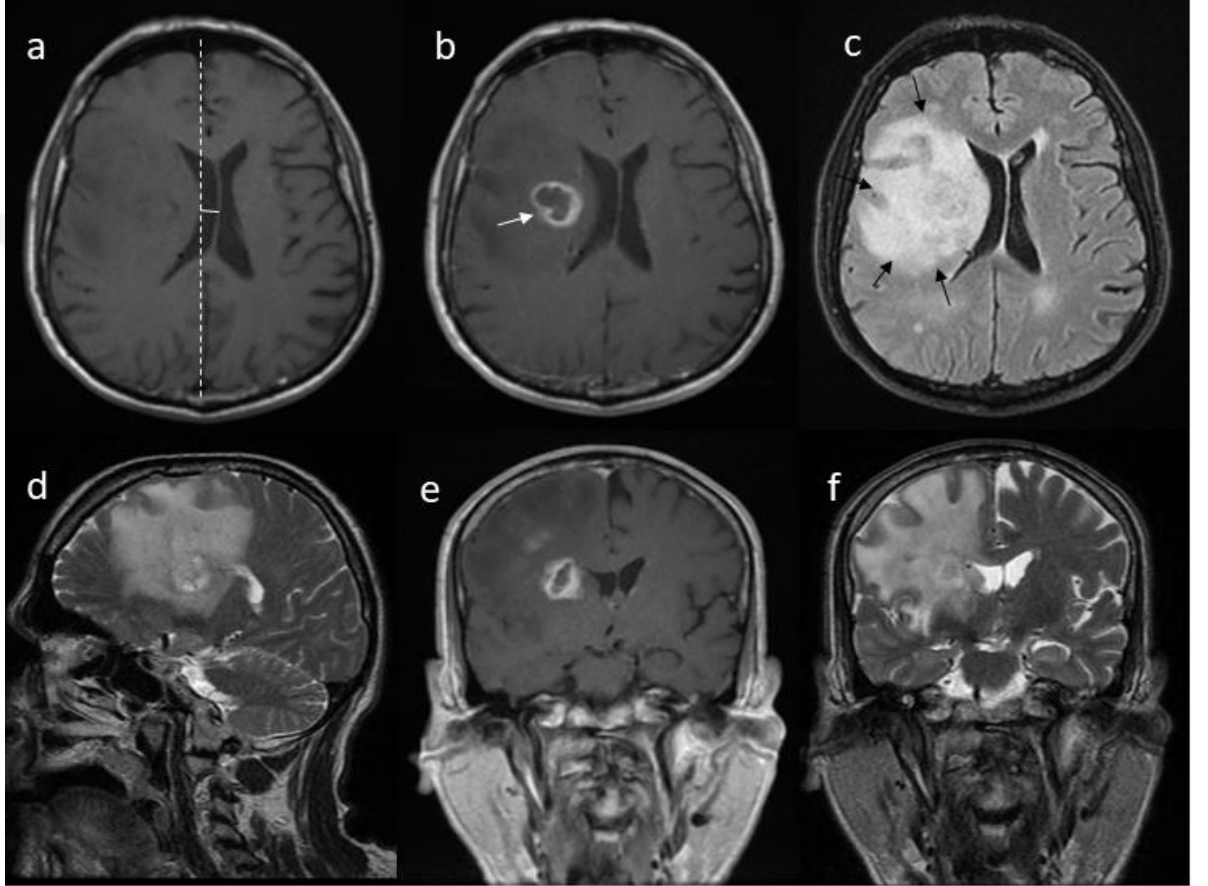
2.4.1. Glioblastoma

Glioblastomalar (GB) en sık görülen primer santral sinir sistemi maligniteleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişideki insidansı 3,20'dir, 5 yıllık sağ kalım %5,1'dir (45). Genelde orta ve ileri yaşlarda görülür. Klinik olarak kafa içi basınç artışına bağlı bulgular, nörolojik defisit, epileptik nöbet, bilinç bozukluğu gibi bulgular görülebilir. İleri yaşlı hastalarda çoğu vaka 1 yıldan az yaşar (50). Ortalama sağ kalımda yaş ve genel durum prognostik açıdan önemlidir (52).

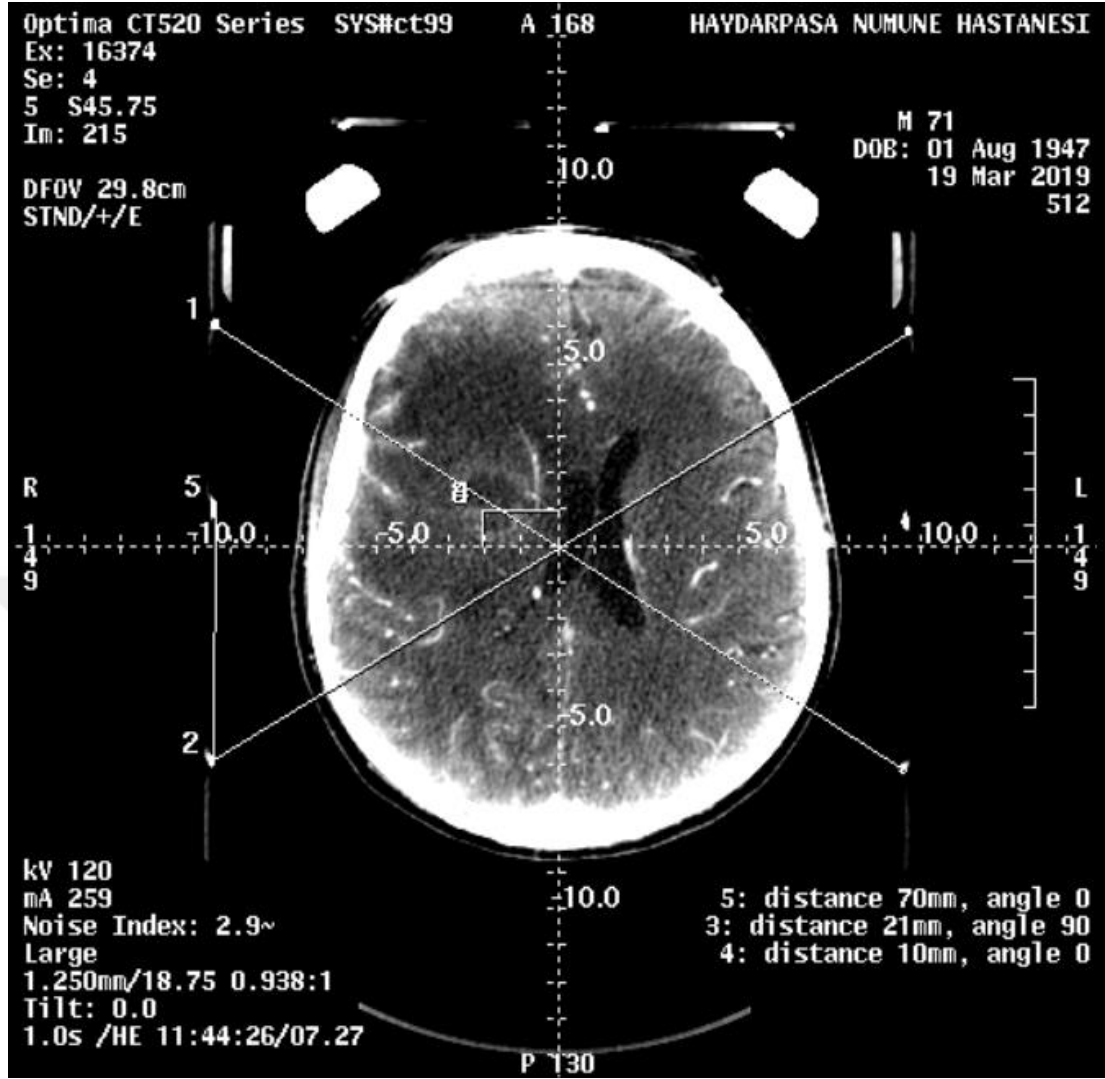
Glioblastomalar astrosit kökenli grade 4 glial tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 tarihli sınıflamasında "Glioblastoma Multiforme" adı yerini "Glioblastoma"ya bırakmıştır (46). Histolojik özellik olarak nekroz, nükleer atipi, sellüler pleomorfizm, mikrovasküler proliferasyon ve mitotik aktivite artışı görülür. Malign "de-novo" gelişen glioblastomalara "primer glioblastoma", daha düşük

gradeli astrositomlardan köken alan glioblastomalara “sekonder glioblastoma” denir (51, 53).

Radyolojik incelemelerde tümör çevresinde çepersel tarzda kontrast tutumu gözlenir (Şekil 8,9). Sıklıkla hemisferik yerleşimlidirler. Frontal ve temporal lob tutulumu sık gözlenir (47-49).



Şekil 8. Glioblastoma tanılı hastanın MR görüntüsü **a)** T1 ağırlıklı kontrastsız aksiyel kesitte sağ bazal gangliyonadaki lezyona bağlı serebral shift (Kesikli çizgiler orta hattı, düz çizgi serebral shifti göstermektedir) oluşumu görülmekte. **b)** T1 ağırlıklı kontrastlı aksiyel kesitte sağ bazal gangliyonada periferik kontrast tutumu gösteren ve beyaz ok tarafından gösterilen infiltratif lezyon göze çarpmakta. **c)** Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) ağırlıklı aksiyel görüntüde lezyon çevresinde yer alan siyah oklar tarafından vazojenik ödem gösterilmekte. Lezyonun ventriküllere bası yaptığı göze çarpmakta. **d)** T2 ağırlıklı sagittal kesit. **e)** T1 ağırlıklı kontrastlı koronal kesit. **f)** T2 ağırlıklı koronal kesit.



Şekil 9. Sağ bazal ganglionda yer alan lezyona yönelik stereotaktik biyopsi işlemi öncesi kontrastlı kranyal BT’de hedef koordinatların hesaplanması.

İzositrat dehidrojenaz (IDH) enzimi sitrik asit döngüsünde izositratın α -ketoglutarata dönüşümünde rol alır. IDH mutasyonu sonrası DNA metilasyonunun arttığı ve bu durumun sağ kalımı artırdığı düşünülmektedir. Düşük dereceli astrositom zemininde gelişen sekonder GB olgularında %90 oranında IDH mutasyonu saptanmıştır. Sekonder GB olgularının gençlerde görüldüğü ve daha uzun yaşam süresine ulaştığı görülmektedir (46, 51, 53, 60).

Daha çok 50 yaş üzerinde görülen ve IDH mutasyonu saptanmayan (*IDH – wild*) primer GB olgularında ise yaşam süresi daha kısadır. GB olgularının %90’ı primerdir (46, 51, 53).

Tümöral proliferasyon hızını gösteren Ki-67 indeksi yüksek glial tümörlerin daha agresif seyrettiği düşünülmekle beraber glioblastomalarda prognozla ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (54-56).

Tumor protein 53 (TP53) geni, apoptozda rol alan tümör baskılayıcı p53 proteinini kodlar. P53 proteini genetik hasarlanma durumunda kontrolsüz çoğalmayı önler. Pek çok tümörde olduğu gibi astrosit kaynaklı tümörlerde de TP 53 mutasyonu sıklıkla görülür. TP 53 mutasyonunda p53 overekspresyonu görülür. P53 overekspresyonu sekonder glioblastomalarda daha yüksektir. (57-59).

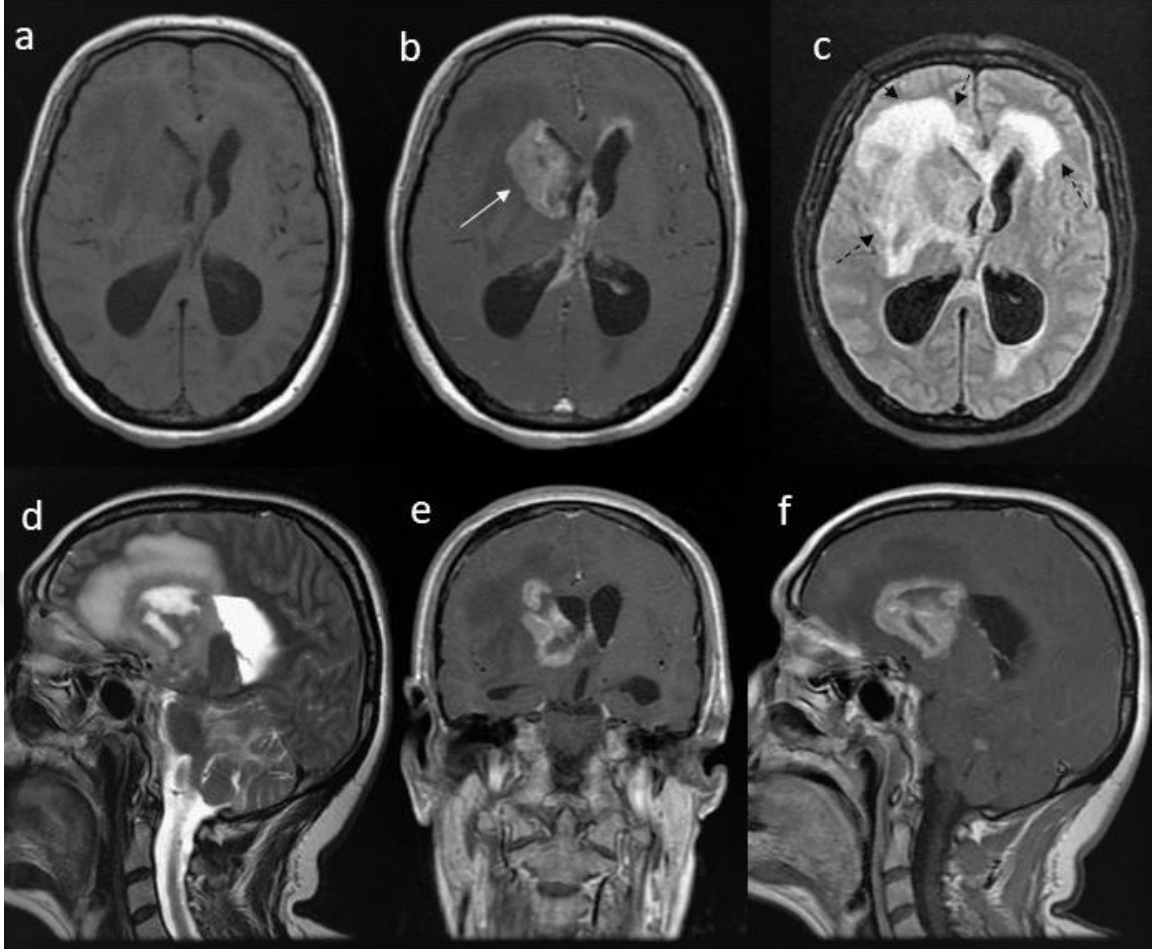
2.4.2. Lenfoma

Lenfomalar Hodgkin lenfoma ve Hodgkin dışı lenfomalar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Primer santral sinir sistemi lenfomaları Hodgkin dışı lenfomalar grubunda yer almakta ve tüm beyin tümörlerinin % 2-4'lük kısmını oluşturmaktadır (67, 68). Primer santral sinir sistemi lenfomalarının büyük kısmı diffüz büyük B hücreli lenfoma morfolojisindedir (69, 98).

Santral sinir sistemi lenfomaları geçtiğimiz son yıllarda artış göstermektedir. Bu durum edinilmiş veya konjenital immün yetmezlik sahibi hasta sayısındaki artışa, organ transplantının yaygınlaşmasına ve viral enfeksiyonlardaki yükselişe bağlanmaktadır (70-72).

Hastalar sıklıkla bulantı, kusma , baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, genel durum bozukluğu ve kafa içi basınç artışına bağlı semptomlarla hastaneye başvurmaktadır.

Primer beyin lenfomaları sıklıkla talamus ve bazal ganglion gibi derin yerleşimli bölgelerde yer alır. Multipl tutulum görülebilir. Hemisferik lezyonlarda frontal tutulum siktir. Tomografide izodens veya hiperdens diffüz kontrast tutan lezyon, MR'da homojen kontrast tutulum gözlenir (Şekil 10,11), (74-76).



Şekil 10. Lenfoma hastasının MR görüntüsü. **a)** T1 ağırlıklı kontrastsız aksiyel kesit. **b)** T1 ağırlıklı kontrastlı aksiyel kesitte beyaz okla gösterilen sağ bazal ganglionda yer alan ve yaygın kontrastlanma gösteren lezyon. Lezyonun ventrikül çevresi ve orta hat uzanımı göze çarpmakta. **c)** FLAIR ağırlıklı aksiyel görüntüde siyah oklarla lezyon çevresindeki yaygın ödem gösterilmektedir. **d)** T2 ağırlıklı sagittal kesit. **e)** T1 ağırlıklı kontrastlı koronal kesit görüntüsü. Ventriküllerin bası altında olduğu görülmekte. **f)** T1 ağırlıklı sagittal kontrastlı kesit.

Histopatolojik incelemede tümör proliferasyonunu gösteren Ki-67 indeksinin yüksek olması diffüz büyük B hücreli lenfomalarda kötü prognoz göstergesidir (80, 81). Ancak Ki-67 indeksinin prognoz üzerinde etkisi olmadığı yönünde yayınlar da mevcuttur (83, 84).

B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) proteini apoptoz inhibisyonunda rol alır (86). Bcl-2 yüksek ekspresyonu sistemik diffüz büyük B hücreli lenfomalarda kötü prognozla ilişkilidir (87, 89, 91). Bcl-2 yüksekliğinin primer santral sinir sistemi lenfomalarındaki prognostik önemi tartışmalıdır. Bcl-2'nin sistemik lenfomalarda da santral sinir sistemi lenfomasında da prognostik önemi olmadığı, prognoz hastanın yaşı ve genel durumuna bağlı olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (82, 83, 88, 90). Bununla beraber, Bcl-2 pozitifliğinin yaşlı hastalarda görüldüğü ve onkolojik tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği de bazı çalışmalarda belirtilmiştir (87, 89, 91, 92).

B-cell lymphoma 6 (Bcl-6) proteini germinal merkez B hücrelerince üretilir ve hücre diferansiyasyonunda rol alır (93, 94). Primer santral sinir sistemi lenfomalarında ve sistemik diffüz büyük B hücreli lenfomalarda Bcl-6 yüksek ekspresyonunun prognostik önemi üzerine farklı sonuçlanan çalışmalar mevcuttur. Bcl-6 yüksek ekspresyonunun sağ kalım üzerine olumlu gösterge olduğu şeklinde yayınlar olmakla beraber (92, 95) Bcl-6 yüksekliğinin sağ kalımla ilişkisi olmadığı şeklinde sonuçlar da mevcuttur (82, 97).

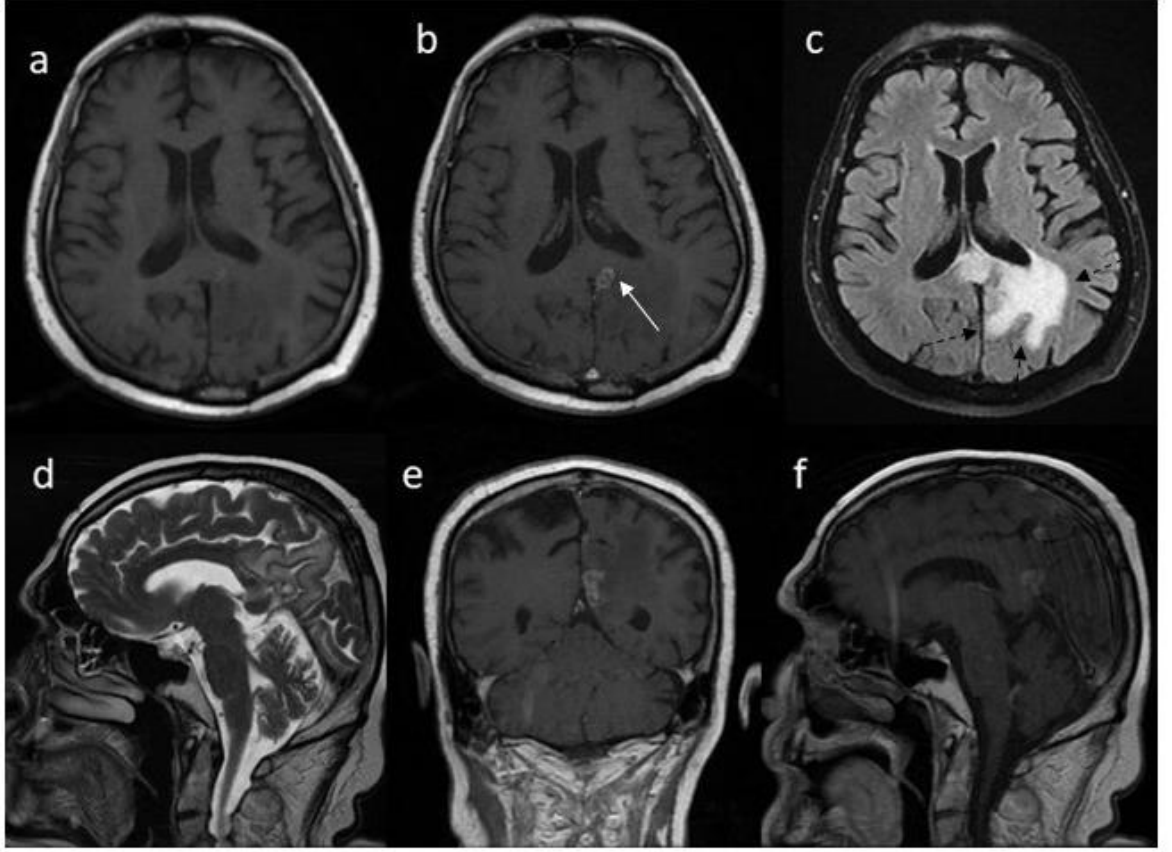
Tüm immünohistokimyasal parametrelerin prognostik önemine dair farklı görüşler olmakla beraber; tüm bu çalışmalarda prognozda hasta yaşı, hastanın performans durumu ve tedaviye uyumunun önemi konusunda genel görüş birliği mevcuttur (82, 83, 88, 97).

2.4.3. Metastaz

Serebral metastazlar erişkinlerde en sık görülen kranyal tümörlerdir (102). Malignite sahibi hastaların yaklaşık %20'sinde serebral metastaz görülebilir (103). Kanser insidansındaki artış ve kanserli hastaların yaşam sürelerindeki uzama serebral metastazlı hastaların sayısını artırmaktadır.

Hastalar baş ağrısı, bulantı, kusma, genel durum bozukluğu, nörolojik defisit gibi bulgularla başvurabilirler.

Tanıda en faydalı yöntem kontrastlı MR çekimidir (102, 104). Serebral metastazlar kontrast tutan lezyonlardır ve multipl olma eğilimi yüksektir (103, 105). (Şekil 12,13)



Şekil 12. Metastaz hastasının MR görüntüsü. **a)** T1 ağırlıklı kontrastsız aksiyel kesit. **b)** T1 ağırlıklı kontrastlı aksiyel kesitte beyaz okla gösterilen ve periferik kontrast tutan lezyon. **c)** FLAIR ağırlıklı aksiyel kesit görüntüsünde siyah oklar lezyon etrafındaki parmaklı vazojenik ödem göstermektedir. **d)** T2 ağırlıklı sagittal kesit. **e)** T1 ağırlıklı kontrastlı koronal kesit. **f)** T1 ağırlıklı kontrastlı sagittal kesit görüntüsünde lezyonun derin venöz yapılarla komşuluğu göze çarpmakta.

Klinik durumu uygun hastalarda cerrahi rezeksiyonla beraber radyoterapi yapılması ortalama sağ kalımı artırmaktadır. Hastaların yaşı, genel durumu, primer malignitenin kontrolü, serebrum dışı metastaz varlığı ortalama sağ kalımı etkilemektedir (102, 111, 112).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE BİYOPSİ İŞLEMİ

Kliniğimizde 2012-2020 yıllarını kapsayan süreçte stereotaktik beyin biyopsisi işlemi uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda 110 hasta vardır.

3.1.1. Operasyon Öncesi Değerlendirme

Kafa içi kitle tanısı alan hastalar stereotaktik biyopsi işlemine uygunluk yönüyle değerlendirildi. Hastaların başvuru şikayetleri, nörolojik muayeneleri, kranyal MR ve kranyal BT görüntüleri, genel klinik durumları göz önünde tutuldu. Tüm hastalarda hedef lezyon kranyal BT'de görüldü. Hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alındı. Lenfoma düşündüren ve ciddi serebral ödem olmayan hastalara kortikosteroid verilmedi. Hastalar antikoagülan antiagregan kullanımı yönüyle sorgulandı. Tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, akciğer grafi gibi operasyon öncesi rutin gereken tetkikler yapıldı.

Anestezi ve reanimasyon birimince değerlendirme yapılan ve operasyona hazır olan hastalar cerrahi işleme alındı.

3.1.1. Stereotaktik Beyin Biyopsisi Alınması

Çalışmamızda BT uyumlu Leksell Stereotaksi Sistemi ® (Elekta Instrument Aktiebolag, İsveç) kullanıldı. Frontal ve oksipital bölgelere bilateral ikişer adet vida vasıtasıyla lokal anestezi altında çerçeve sistemi yerleştirildi. Hasta çerçeve takılı vaziyette kontrastlı beyin BT işlemine alındı. Tomografi görüntülerinde çerçevenin merkez noktası orijin alındı. Kontrast tutan lezyon hedeflenerek biyopsi alınacak koordinatlar belirlendi ve operasyon odasına geçildi.

Hasta operasyon masasına alındıktan sonra sedo-analjezi uygulandı. Hedef lezyona ulaşırken vasküler yapılara ve önemli bölgelere hasar vermeyecek en yakın trakt planlanarak kalvaryuma giriş noktası belirlendi. Operasyon sahası traş edilip temizlendi, steril olarak örtüldü. Çerçevenin ark kısmı monte edildi. Skalp insize edildi ve burr hole açıldı. Dura mater koagüle edilerek insize edildi. Vasküler yapılardan kaçınarak Sedan kanül (Elekta Instrument Aktiebolag, İsveç) hedef koordinat bölgeye ilerletildi. Daha önce belirlenmiş X, Y ve Z eksenlerindeki koordinat noktalara ulaşılınca kanül yardımıyla dört kadrandan alınan spesimen materyali patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji birimi tarafından yetersiz materyal geldiği bildirilmesi durumunda işlem tekrar edildi, gereğinde farklı noktalardan biyopsi alındı. Hemostaz işlemi sonrası yara yeri usulüne uygun olarak suture edildi ve hasta yatağına alındı. Operasyon sonrası rutin olarak kontrol beyin BT görüldü.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.2.1. Etik

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.09.2021 tarihli toplantısında HNEAH-KAEK 2021/228 karar no ile çalışmamız onaylanmıştır.

3.2.2. Hasta Bilgilerinin Derlenmesi

Çalışmamızdaki hastalara ait patolojik tanı, radyolojik görüntü, demografik özellikler gibi bilgiler hastanemizde kayıtlı hasta dosyalarından Kasım 2021 tarihinde derlenmiştir. Hastaların kimliği gizli tutulmuştur.

3.2.3. Biyoistatistik Yöntem

Verilerin analizi SPSS Statistics 22 (International Business Machines ® Statistical Package for the Social Sciences ®, Türkiye) istatistiksel paket program ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow testi ile test edildi.

Ortalama, standart sapma, medyan ve frekans gibi belirleyici istatistiklerden yararlanıldı. Normal dağılım göstermediği belirlenen verilerde iki grup arasındaki farkın anlamlı olup olmadığına Mann-Whitney U testi ile bakıldı. İki'den fazla grup olması halinde ise gruplar arası anlamlılığı ölçmek için Kruskal-Wallis H testinden faydalanıldı.

Ayrıca kategorik değişkenlerin incelenmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Çalışmamızda $p < 0.05$ test sonuçları anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 110 hastanın %36,4'ü (n=40) kadın, %63,6'sı (n=70) erkektir. Olguların yaşları 5 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama 57,4±15,2 yıldır (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların cinsiyet, yaş, lezyon bölgesi ve yerleşim yerine göre dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	40 (36,4)
	Erkek	70 (63,6)
Yaş	Ortalama ± (Standart sapma)	57,4±15,2
	Medyan (Minimum-Maksimum)	59 (5-83)
Lezyon bölgesi	Derin yerleşimli	47 (42,7)
	Hemisferik	44 (40,0)
	Multipl	19 (17,3)
Yerleşim yeri	Temporal	4 (3,6)
	Frontal	13 (11,8)
	Parietal	23 (20,9)
	Oksipital	4 (3,6)
	Multipl	19 (17,3)
	Bazal ganglion	14 (12,7)
	Korpus Kallosum	17 (15,5)
	Periventriküler	2 (1,8)
	Talamus	10 (9,1)
	Hippokampüs	1 (0,9)
Ventrikül içi	3 (2,7)	

Olguların %42,7'sinin (n=47) lezyon bölgesi derin yerleşimli, %40'mın (n=44) hemisferik, %17,3'ünün (n=19) multipl olduğu saptanmıştır.

Olguların %12,7'sinin (n=14) lezyon yerleşim yeri (n=14) bazal ganglion %11,8'inin (n=13) frontal, %0,9'unun (n=1) hippokampüs, %15,5'inin (n=17) korpus kallosum, %17,3'ünün (n=19) multipl, %3,6'sının (n=4) oksipital, %20,9'unun (n=23) parietal, %1,8'inin (n=2) periventriküler, %9,1'inin (n=10)

talamus, %3,6'sının (n=4) temporal, %2,7'sinin (n=3) ventrikül içi olduğu saptanmıştır.

Bazal ganglion, hipokampus, korpus kallosum, talamus, ventrikül içi ve ventrikül çevresi lezyonlar derin yerleşimli olarak tanımlanmıştır.

Frontal, oksipital, parietal ve temporal lezyonlar hemisferik olarak tanımlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Derin yerleşimli, hemisferik ve multipl lezyonların dağılımı

LOKALİZASYON	n(%)
DERİN YERLEŞİMLİ LEZYONLAR	47(42,7%)
BAZAL GANGLION	14(12,7%)
HİPPOKAMPÜS	1(0,9%)
KORPUS KALLOSUM	17(15,5%)
PERİVENTRİKÜLER	2(1,8%)
TALAMUS	10(9,1%)
VENTRİKÜL İÇİ	3(2,7%)
HEMİSFERİK LEZYONLAR	44(40%)
FRONTAL	13(11,8%)
OKSİPİTAL	4(3,6%)
PARİETAL	23(20,9%)
TEMPORAL	4(3,6%)
MULTİPL	19 (17,3%)

Biyopsi sonucunda 110 hastanın %36,4'ü (n:40) glioblastoma , % 23.6'sı (n:26) lenfoma, %15,5'i (n:17) metastaz tanısı almıştır. Geri kalan 27 hasta %24,5'lik kısmı oluşturmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Patolojik tanıların genel dağılımı

PATOLOJİK DAĞILIM	n	%
GLİOBLASTOMA	40	36,4
LENFOMA	26	23,6
METASTAZ	17	15,5
DİĞER	27	24,5
Toplam	110	100,0

Metastaz tanısı alan 17 hastanın %47,1'inde (n:8) primer odak varlığı bilinmektedir

Metastaz tanılı 17 hastanın %58,8 'inde (n:10) primer odak akciğerdir.. Akciğer kaynaklı metastaz tanısı alan 10 hastadan %60'ı (n:6) akciğer adenokarsinomudur.

Glioblastoma, lenfoma ve metastaz dışında tanı alan 27 hastada en sık rastlanan tanı %18,5 ile (n:5) absedir (Tablo 4).

Tablo 4. Glioblastoma ve lenfoma dışı tanıların dağılımı

	Patoloji	n	%	N
METASTAZ	AKCİĞER ADENOKARSİNOM METASTAZI	6	35,29%	17
	SQUAMOZ HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ METASTAZI	2	11,76%	
	BÜYÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ METASTAZI	2	11,76%	
	İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİ METASTAZI	2	11,76%	
	MALİGN MELANOM METASTAZI	1	5,88%	
	RENAL HÜCRELİ KARSİNOM METASTAZI	2	11,76%	
	TRANSİZYONEL HÜCRELİ MESANE KANSERİ METASTAZI	2	11,76%	
DİĞER	ABSE	5	18,51%	27
	ANAPLASTİK ASTROSİTOM	4	14,81%	
	DİFFÜZ ASTROSİTOM	4	14,81%	
	ANAPLASTİK OLİGODENDROGLİOM	1	3,70%	
	KOROİD PLEKSUS KSANTOGRANÜLOMU	1	3,70%	
	DEMİYELİNİZAN HASTALIK	3	11,11%	
	TÜMÖRE RASTLANMADI, GLİOTİK DOKU	4	14,81%	
	KAVERNÖZ HEMANJİOM	3	11,11%	
	GRANÜLOMATÖZ İLTİHAP (TÜBERKÜLOZ)	1	3,70%	
	GRANULOMATÖZ İLTİHAP (SARKOİDOZ)	1	3,70%	

Lezyonlar en sık kontrast tutma paterni %57,3'le (n:63) periferik kontrastlanma biçimindedir (Tablo 5).

Tablo 5. Lezyonların kontrast tutma paterni

	n	%
Periferik kontrastlanıyor	63	57,3
Heterojen kontrastlanıyor	27	24,5
Homojen kontrastlanıyor	15	13,6
Kontrastlanmıyor	5	4,5
Toplam	110	100,0

Patoloji bulguları ile kontrast tutma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Glioblastomada periferik kontrastlanma oranı %87,5 iken bu oran metastazda %64,7, lenfomada %23,1 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte lenfomada homojen kontrastlanma oranı %38,5 ile diğer iki gruptan daha yüksektir. Glioblastomada homojen kontrastlanma görülmemiştir (Tablo 6). Yerleşim yerlerine göre patolojik tanılar ayrıntılı olarak listelenmiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Glioblastoma, lenfoma ve metastazların kontrast tutma paternleri

			Kontrast Tutma Paterni			Total
			Periferik kontrastlanıyor	Heterojen kontrastlanıyor	Homojen kontrastlanıyor	
Patoloji	GLİOBLASTOMA	n	35	5	0	40
		%	87,5%	12,5%	0,0%	100,0%
	LENFOMA	n	6	10	10	26
		%	23,1%	38,5%	38,5%	100,0%
	METASTAZ	n	11	4	2	17
		%	64,7%	23,5%	11,8%	100,0%
Total		n	52	19	12	83
		%	62,7%	22,9%	14,5%	100,0%

Ki-kare=31,326 p=0,000**

Tablo 7. Yerleşim yerlerine göre patolojik tanıların ayrıntılı dökümü

			Patoloji				
			GB	LENFOMA	METASTAZ	DIĞER	Total
YERLEŞİM YERİ	TEMPORAL	n	2	1	0	1	4
		%	50,0%	25,0%	0,0%	25,0%	100,0%
	FRONTAL	n	7	2	0	4	13
		%	53,8%	15,4%	0,0%	30,8%	100,0%
	PARİETAL	n	12	1	5	5	23
		%	52,2%	4,3%	21,7%	21,7%	100,0%
	OKSİPİTAL	n	2	0	2	0	4
		%	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	100,0%
	MULTİPL	n	2	6	6	5	19
		%	10,5%	31,6%	31,6%	26,3%	100,0%
	KORPUS KALLOSUM	n	7	5	2	3	17
		%	41,2%	29,4%	11,8%	17,6%	100,0%
	HİPPOKAMPÜS	n	0	0	0	1	1
		%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	PERİVENTRİKÜLER	n	0	0	1	1	2
		%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	TALAMUS	n	5	2	1	2	10
		%	50,0%	20,0%	10,0%	20,0%	100,0%
	BAZAL GANGLİON	n	3	7	0	4	14
		%	21,4%	50,0%	0,0%	28,6%	100,0%
VENTRİKÜL İÇİ	n	0	2	0	1	3	
	%	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	100,0%	
Toplam	n	40	26	17	27	110	
	%	36,4%	23,6%	15,5%	24,5%	100,0%	

Patoloji bulguları ile yerleşim bölgeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p<0,05$). Glioblastomanın diğer gruplardan daha yüksek oranda (%57,5) hemisferik yerleşimli olduğu görülürken, lenfomanın daha çok derin yerleşimli olduğu görülmüştür (%61,5). Multipl olma eğilimi en yüksek lezyonların (%35,3) metastazlar olduğu görülmüştür. Frontal yerleşimli lezyonların glioblastoma olma oranları lenfoma ve metastaza göre anlamlı yüksektir (Tablo 8).

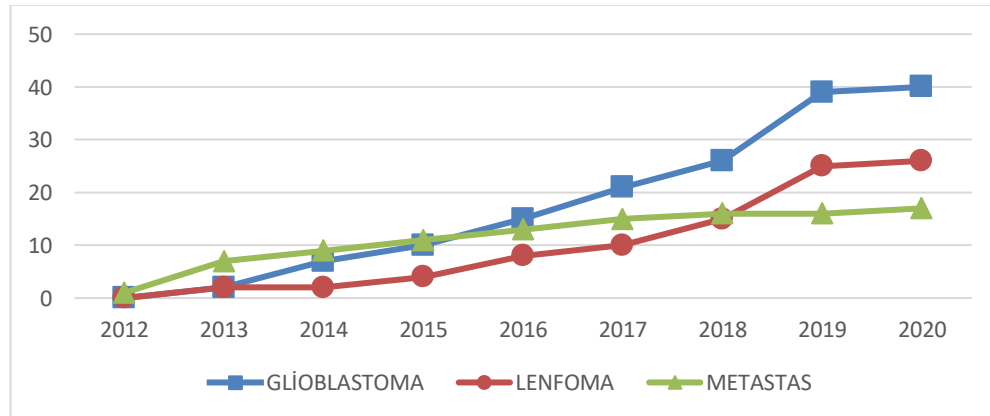
Tablo 8. Glioblastoma, lenfoma ve metastazların yerleşim yerleri

		Yerleşim Bölgesi			Total	
		Derin yerleşimli	Hemisferik	Multipl		
Patoloji	GLİOBLASTOMA	n	15	23	2	40
		%	37,5%	57,5%	5,0%	100,0%
	LENFOMA	n	16	4	6	26
		%	61,5%	15,4%	23,1%	100,0%
	METASTAZ	n	4	7	6	17
		%	23,5%	41,2%	35,3%	100,0%
Total	n	35	34	14	83	
	%	42,2%	41,0%	16,9%	100,0%	

Ki-kare= 18,100 $p=0,001$

Yıllara göre patoloji tipinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Glioblastoma ve lenfomada ilerleyen yıllarla birlikte artış olduğu gözlemlendi (Tablo 9,10).

Tablo 9. Yıllara göre glioblastoma, metastaz ve lenfomalardaki kümülatif artış



Tablo 10. Yıllara göre glioblastoma, metastaz ve lenfomaların dağılımı

Patoloji			Tarih			Toplam
			2012-2014	2015-2017	2018-2020	
Patoloji	GLİOBLASTOMA	n	7	14	19	40
		%	17,5%	35,0%	47,5%	100,0%
	LENFOMA	n	2	8	16	26
		%	7,7%	30,8%	61,5%	100,0%
	METASTAZ	n	9	6	2	17
		%	52,9%	35,3%	11,8%	100,0%
Total	n	18	28	37	83	
	%	21,7%	33,7%	44,6%	100,0%	

Ki-kare= 16,288 p=0.003

Kasım 2021 tarihli taramada tüm hastaların %17,3'ünün (n:19) hayatta olduğu, %82,7'sinin (n:91) öldüğü saptandı. Ölen hastaların ortalama sağ kalımları $8,9 \pm 8,2$ ay (maksimum:34 ay, minimum 1 ay) olarak belirlendi.

Glioblastoma tanısı alan 40 hastadan 39'unun, lenfoma tanısı alan 26 hastadan 19'unun ve metastaz tanısı alan 17 hastanın tümünün eksitus olduğu saptandı. Eksitus olan glioblastoma, lenfoma, metastaz hastalarının sırayla ortalama $8,1 \pm 6,6$ ay, $6,1 \pm 6,7$ ay, $10,6 \pm 9,8$ ay hayatta kaldığı hesaplandı. Diğer patolojik tanılara sahip 27 hastadan eksitus olan 16 kişinin ortalama $12,7 \pm 10,1$ ay hayatta kaldığı görüldü. Sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Patolojik tanılarla ortalama sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

Patoloji	Mean	N	Std. Deviation	Median	Mean Rank	Kruskal-Wallis H	p
GLİOBLASTOMA	8,1026	39	6,67200	5,0000	44,42	5,061	0,167
LENFOMA	6,1579	19	6,75165	3,0000	37,11		
METASTAZ	10,6471	17	9,89912	8,0000	50,09		
DiĞER	12,7500	16	10,19477	11,5000	56,06		
Total	8,9890	91	8,22934	5,0000			

Glioblastoma tanılı olguların %27,5'inde (n=11) p53 yüksek ekspresyonu olduğu görülmektedir. Glioblastoma tanılı olguların tümünde (n=40) IDH mutasyon negatif gelmiştir.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı olguların %46,2'sinin (n=12) Bcl-2 değeri pozitifdir. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı olguların %65,4'ünün (n=17) Bcl-6 değeri pozitifdir (Tablo 12).

Tablo 12. Patoloji sonuçlarına göre immunhistokimyasal dağılım

Patoloji		n (%)
Glioblastoma (n=40)		
P53 Yüksek Ekspresyonu	Yok	29 (72,5)
	Var	11 (27,5)
IDH mutasyonu	Yok	40 (100)
	Var	0 (0)
Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (n=26)		
Bcl-2	Negatif	14 (53,8)
	Pozitif	12 (46,2)
Bcl-6	Negatif	9 (34,6)
	Pozitif	17 (65,4)

Lenfomalarda Bcl-2'nin negatif ya da pozitif olması sağ kalımla ilişkili bulunmamıştır (p> 0,05), (Tablo 13).

Tablo 13. Lenfomalarda Bcl-2 pozitifliğinin sağ kalımla ilişkisi

			Bcl-2		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Sağ Kalım	Eksitus	n	10	9	19
		%	52,6%	47,4%	100,0%
	Sağ	n	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Total		n	14	12	26
		%	53,8%	46,2%	100,0%

Ki-kare= 0,042, p=0,838

Lenfomalarda Bcl-6'nın negatif ya da pozitif olması sağ kalımla ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 14).

Tablo 14. Lenfomalarda Bcl-6 pozitifliğinin sağ kalımla ilişkisi

			Bcl-6		Total
			Negatif	Pozitif	
Sağ Kalım	Eksitus	n	6	13	19
		%	31,6%	68,4%	100,0%
	Sağ	n	3	4	7
		%	42,9%	57,1%	100,0%
Total		n	9	17	26
		%	34,6%	65,4%	100,0%

Ki-kare= 0,287, $p=0,661$

Eksitus olan 19 lenfoma hastasının Bcl-2 değerlerinin pozitif ya da negatif olması hayatta kalma sürelerini istatistiksel olarak etkilememektedir ($p>0,05$). Olgularımızda Bcl-2 negatif ya da pozitif olanların hayatta kalma süreleri benzerdir (Tablo 15).

Tablo 15. Lenfomalarda Bcl-2 pozitifliğinin sağ kalım süresiyle ilişkisi

	Bcl-2	N	Mean	Standard Deviation	Median	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
Sağ Kalım Süresi (Ay)	Negatif	10	5,1000	3,66515	3,5000	10,20	43,000	0,868
	Pozitif	9	7,4444	9,13935	3,0000	9,78		

Eksitus olan 19 lenfoma hastasının Bcl-6 değerlerinin pozitif ya da negatif olması hayatta kalma sürelerini istatistiksel olarak etkilememektedir ($p>0,05$). Olgularımızda Bcl-6'sı negatif ya da pozitif olanların hayatta kalma süreleri benzerdir (Tablo 16).

Tablo 16. Lenfomalarda Bcl-6 pozitifliğinin sağ kalım süresiyle ilişkisi

	BCL6	N	Mean	Standard Deviation	Median	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
Sağ Kalım Süresi (Ay)	Negatif	6	3,8333	1,47196	3,5000	9,58	36,500	0,823
	Pozitif	13	7,3077	7,93079	3,0000	10,19		

Glioblastom tanılı hastalarda ki-67 ortalaması $30,4\pm 19,4$ iken lenfoma tanısı alanlarda bu değer $77,3\pm 13,4$ 'tür (Tablo 17).

Tablo 17. Glioblastoma ve lenfomalarda Ki-67 ortalamaları

	Patoloji	N	Mean	Standard Deviation	Median	Mean Rank
Ki-67 İndeksi	GLİOBLASTOMA	40	30,4000	19,44723	27,5000	21,76
	LENFOMA	26	77,3077	13,43360	80,0000	51,56

Lenfoma tanısı alanların sağ kalım oranları (%26,9) glioblastoma tanısı alanlara oranla (%2,5) anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 18).

Tablo 18. Glioblastoma ve lenfomalarda sağ kalım oranları

		Sağ Kalım		Toplam	
		Eksitus	Sağ		
Patoloji	GLİOBLASTOMA	n	39	1	40
		%	97,5%	2,5%	100,0%
	LENFOMA	n	19	7	26
		%	73,1%	26,9%	100,0%
Total		n	58	8	66
		%	87,9%	12,1%	100,0%

Ki-kare= 8,824, $p=0,005$

Glioblastoma tanısı alan 40 hastanın 11'inde (% 27,5) p53 yüksek ekspresyonu saptanmıştır. Kasım 2021 tarihinde hayatta olan tek hastada p53 yüksek ekspresyonu yoktur. Eksitus olan 39 hastada sağ kalım süresiyle p53 yüksek ekspresyonu arası ilişki incelenmiştir. P53 yüksek ekspresyonu ile ortalama sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 19).

Tablo 19. Sağ kalım süresiyle p53 yüksek ekspresyonu arası ilişki

P53 YÜKSEK EKSPRESYONU	Mean	N	Standard Deviation	Median	Mean Rank	Mann-Whitney U	p
Yok	6,8214	28	5,84398	4,0000	18,20	103,500	0,113
Var	11,3636	11	7,78810	14,0000	24,59		
Total	8,1026	39	6,67200	5,0000			

Biyopsi işlemi yapılan 110 hastadan 3'ünde (% 2,7) operasyon sonrası tomografide hemoraji görüldü. Kitle ve bası etkisi oluşturmayan bu hemorajik odaklara yönelik cerrahi tedavi uygulanmadı, takiplerde rezorpsiyon gözlemlendi. 2 hastada (% 1,8) operasyon sonrası konvulsiyon görüldü. Antiepileptik tedaviyle nöbet kontrolü sağlandı.

5-TARTIŞMA

Radyolojik görüntüleme teknolojilerindeki tüm ilerlemelerle beraber, histopatolojik tanı önemini korumaktadır. Hedefe yönelik tedavi uygulamaları, radyoterapi planlaması gibi onkolojik işlemlerde histopatolojik ve immünohistokimyasal tanıya göre hareket edilmektedir. Stereotaktik biyopsi işlemi bize düşük morbiditeyle güvenli yoldan biyopsi alma imkanı tanımaktadır.

Çalışmamızda biyopsi işlemi öncesi farklı hedef noktalar belirlenmiş ve hedef noktalarda biyopsi kanülüyle farklı kadranlardan biyopsi alınmıştır. Operasyon esnasında frozen gönderilmesi stereotaktik biyopsi işleminde tanısız doğruluğu artırmaktadır (28). Kliniğimizde biyopsi işlemi esnasında frozen spesimeni rutin olarak gönderilmektedir. Böylelikle yetersiz numune alımının da önüne geçilmektedir.

Stereotaktik beyin biyopsisiyle ilgili çalışmalarda hastaların yaş ortalaması 41 ile 56,8 arasındadır (28, 42). Yapılan çalışmalara paralel olarak çalışmamızda ortalama yaş 57,4'tür.

Stereotaktik beyin biyopsisi sonrası hemoraji, enfeksiyon, konvülsiyon, beyin omurilik sıvısı fistülü gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Geniş serilerde biyopsisi sonrası hemoraji %4,3-5,8 oranında, mortalite %1,3-2,8 oranında bildirilmektedir (40, 44). Kliniğimizde biyopsi işlemi sonrası rutin kranyal BT görülmüştür. Çalışmamızda biyopsi işlemi yapılan 110 hastadan 3'ünde (% 2,7) operasyon sonrası kontrol BT'de hemoraji odakları görülmüştür. Serebral shift görülmemiş ve hemorajiye yönelik girişim uygulanmamıştır. Takiplerde rezorbsiyon gözlenmiştir. İki hastamızda (% 1,8) operasyon sonrası konvülsiyon görülmüş ve antiepileptik tedaviyle nöbetler kontrol altına alınmıştır. Yara yeri enfeksiyonu, beyin omurilik sıvısı fistülü ve operasyona bağlı mortalite görülmemiştir. Komplikasyon oranlarımızın literatür verilerinin altında olduğu gözlenmiştir. İşlem öncesi antikoagülan antiagregan kullanımının kesilmesinin hemorajik komplikasyonları azaltmış olabileceği düşünülmüştür. Cerrahi işlem öncesi rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmasının ve işlem sonrası düzenli yara yeri bakımı yapılmasının yara yeri komplikasyonlarımızın düşük olmasında etkili olduğu düşünülmüştür.

Stereotaktik biyopsi yapılan lezyonların yerleşim yerinin incelendiği çalışmalarda lezyonlar %38-47,9 hemisferik, %26,9-33 derin yerleşimli, %2,5-29 multipl yerleşimlidir (28, 43). Çalışmamızda hemisferik, derin yerleşimli ve multipl lezyonların oranları sırasıyla %40, %42,7 ve %17,3'tür.

Stereotaktik beyin biyopsisi yapılan hastaların patolojik tanıların incelendiği çalışmalarda glial maligniteler %23,3-52,3 oranında, lenfomalar %0,5-7 oranında, metastazlar %1,7-16,2 oranındadır (37-42). Araştırmamızda 110 hastanın %36,4'ü glioblastoma, % 23,6'sı lenfoma, %15,5'i metastaz tanısı almıştır. Glial maligniteler

literatürde sıklıkla ön sırada yer almaktadır. Organ transplantının yaygınlaşması, viral veya iyatrojenik nedenlerle immün baskılı kişi sayısındaki artış gibi durumlara bağlı olarak geçtiğimiz yıllarda santral sinir sistemi lenfomalarında artış görülmektedir. Çalışmalarda verilen oranlar zamana ve farklı demografik yapılarla bağlı olarak değişebilir.

Bilindiği gibi, serebral lezyonların radyolojik özellikleri takip ve tedavi adına önemli bilgiler vermektedir. Lezyonun yerleşim yeri yapılacak cerrahi prosedürün şekillenmesinde ve işlem sonrası hastada görülebilecek nörolojik komplikasyonların ön görülmesinde değerlidir. Lezyonların kontrast tutma paterni ise patolojik tanıya dair klinisyene fikir vermektedir. Araştırmamızda patolojik tanıyla yerleşim yeri ve kontrast tutma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan glioblastomalarda diğer çalışmalarda olduğu gibi hemisferik tutulum ve periferik tarzda kontrast tutumu gözlenmiştir (47-49). Lenfoma tanısı alan hastalarımızdaki lezyonlara sıklıkla multipl ve derin yerleşimlidir. Yoğun kontrast tutumu gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle uyumludur (74-76). Çalışmamızda multipl olma eğilimi en yüksek lezyonlar (%35,3) metastazlardır ve metastazlar literatürle uyumlu olarak sıklıkla çepersel kontrast tutumu göstermektedir (103, 105).

Çalışmamızdaki tüm glioblastomalar IDH mutasyonu negatiftir. Literatürde bu oran %90'dır. Farklılığın nedeni olarak biyopsi yapılan hastaların genellikle ileri yaşa sahip, derin yerleşimli infiltratif tümörü olan açık cerrahi açısından inoperabl hastalar olması olabilir (46 , 51, 53).

Glioblastomalarda Ki-67 oranı literatürde %19,2-27 arasında değişmektedir (55, 64). Moskowitz ve arkadaşları (54) glioblastoma tanılı 116 olguda ortalama sağ kalımı 9 ay olarak saptamış; Ki-67 oranının sağ kalım belirteci olmadığını, hasta yaşı, hastanın performans durumu, adjuvant radyoterapi uygulamasının sağ kalımı etkilediğini belirtmiştir. Çalışmamızda glioblastoma tanısı alan 40 hastada Ki-67 ortalama değeri % 30,4 tespit edilmiştir. Hastalarımızın ortalama sağ kalımı ortalama 8 aydır (50, 52, 54). Benzer şekilde Ki-67 oranının sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur (55, 64, 65).

Tumor protein 53 geninin ürettiği p53 proteini apoptozda görev alır. Önceki çalışmalarda glioblastomalarda p53 yüksek ekspresyonu %25,4-54 oranındadır (58, 61, 63). Çalışmamızda bu oran % 27,5'tir. Newcomb ve arkadaşları (61) glioblastoma tanılı 80 hastanın immünohistokimyasal verilerini yaş gruplarına göre incelemiştir. 22-40 yaş, 41-60 yaş ve 61-80 yaş aralığına ait hastalarda p53 yüksek ekspresyonu olan ve olmayanlarda ortalama sağ kalım sırasıyla 27,1-20,1 ay, 13,9-29,7 ay ve 12,2-13,9 ay olarak belirlenmiş, bununla beraber ortalama sağ kalımda p53 yüksek ekspresyonunun değil hasta yaşının belirleyici olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdan p53 yüksek ekspresyonuna sahip olanlarda ortalama sağ kalım 11,3 ay, p53 yüksek ekspresyonuna sahip olmayanlarda ise ortalama sağ

kalım 6,8 aydır. Benzer şekilde çalışmamızda da p53 yüksek ekspresyonuyla ortalama sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Malkoun ve arkadaşları (62) glioblastoma tanılı 46 hastada yaptığı çalışmada p53 yüksek ekspresyonunun ve Ki-67 oranının ortalama sağ kalıma ve temozolomid tedavisine yanıtı etkisinin olmadığını belirtmiştir. Tumor protein 53 mutasyonları düşük grade zeminde gelişen ve daha genç yaşlarda görülen sekonder GB olgularında daha yüksektir. Çalışmamızdaki hastalar çoğunlukla primer glioblastoma tanılı, komorbidite sahibi, derin yerleşimli lezyonu olan ileri yaşta olgulardır. Buna bağlı olarak, immünohistokimyasal parametreler dışında hastanın genel klinik durumunun sağ kalımı etkilediği düşünülmüştür.

Primer santral sinir sistemi lenfomaları %95'in üzerinde diffüz büyük B hücreli lenfoma morfolojisindedir. Burkitt lenfoma, T hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma, marjinal bölge lenfoması da santral sinir sisteminde nadir olarak görülebilmektedir (69, 98). Primer santral sinir sistemi lenfoması tanısı alan 26 hastamızda olgularımızın tümü benzer şekilde diffüz büyük B hücreli lenfoma morfolojisindedir. Çalışmamızda sekonder santral sinir sistemi lenfoması yer almamasının bu durumda etkili olduğu düşünülmüştür.

Corn ve arkadaşları (70) 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında, immün yetmezlikli hasta sayısındaki artışla beraber 2000'li yıllarda santral sinir sistemi lenfomalarında anlamlı artış olabileceği öngörüsünde bulunmuşlardır. Organ transplantı, viral enfeksiyonlar, immün baskılayıcı tedavilerin yaygınlaşması gibi etmenler sonucu bu öngörü doğrulanmış ve santral sinir sistemi lenfomaları zamanla artış göstermiştir (71, 72). Lenfoma tanısı alan hastalarımızın yıllara göre dağılımına bakıldığında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmektedir.

Hodgkin dışı lenfomaların takip tedavisinde Bcl-2 ve Bcl-6 yüksekliğine bakılmaktadır. B-cell lymphoma 2 proteini apoptoz inhibisyonunda rol almakta ve primer santral sinir sistemi lenfomalarında Bcl-2 pozitifliği %19-93 arasında değişmektedir (82, 84, 86, 92, 101). Bcl-2 protein yüksek ekspresyonunun primer santral sinir sistemi lenfomalarında ortalama sağ kalımı etkilemediğini belirten yayınlar sağ kalım ve prognozda esas etmenin hasta yaşı, hastanın genel performans durumu, çoklu lezyon varlığı ve hastanın tedavi uyumu olduğu üzerinde durmaktadır (82, 83, 88, 90). Bcl-2 pozitifliği sistemik diffüz büyük B hücreli lenfomalarda genel olarak kötü prognozla ilişkilendirilmekle beraber, primer santral sistemi lenfomalarında bu durum henüz netleşmemiştir. Bcl-2 pozitifliğinin daha çok yaşlı hastalarda görüldüğünü ve onkolojik tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğini belirten çalışmalar mevcuttur (87, 89, 91, 92). Çalışmamızdaki 26 lenfoma hastasında Bcl-2 pozitifliği %46,2'dir ve Bcl-2 pozitifliğinin sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur.

B-cell lymphoma 6 proteini hücre diferansiyasyonunda görev almakta ve primer santral sinir sistemi lenfomalarında Bcl-6 proteini pozitifliği %22-79 arasında değişmektedir (82, 84, 92-94, 96, 101). Bcl-6 pozitifliğinin ortalama sağ kalımla ilişkisi tartışmalıdır. Bcl-6 yüksekliği ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalarda esas prognostik faktörün hasta yaşı olduğu belirtilmektedir (82, 97). Bcl-6 yüksekliğinin iyi prognoz göstergesi olduğunu belirten çalışmalarda Bcl-6 yükseliği olan hastalarda kemoterapiye olumlu yanıt olduğu görülmüştür (92, 95). Çalışmamızdaki 26 lenfoma hastasında Bcl-6 proteini yüksek ekspresyonu pozitifliği %65,4 oranındadır ve Bcl-6 pozitifliği sağ kalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmamıştır.

Primer santral sinir sistemi lenfomalarında ortalama sağ kalım önceki çalışmalarda 12-36 aydır. Tedavisiz hastalarda bu süre 1,5 aya kadar inmektedir. Ortalama sağ kalım hastaların yaşına, performans durumuna, kemoterapi radyoterapi uyumuna göre değişkenlik göstermektedir (66, 77-79, 100). Primer santral sinir sistemi lenfomalarında Ki-67 indeksi %35,4-98 aralığında değişkenlik göstermektedir (66, 82, 85). Çalışmamızdaki lenfoma tanısı alan hastaların Ki-67 indeksi ortalaması literatürle uyumlu olarak %77,30'dur. Lenfoma tanısı alan 26 hastamızdan 19'unun eksitus olduğu saptanmıştır. Bu 19 hastanın ortalama sağ kalımı 6,15 aydır. Önceki çalışmalarda Ki-67 indeksinin ortalama sağ kalıma etki etmediği, hasta yaşı, tedavi uyumu ve hasta genel durumunun prognostik açıdan daha değerli olduğu gösterilmiştir (83, 84). Lenfoma tanısı alan hastalarımızın sağ kalımındaki düşüklüğün komorbiditesi yüksek, tedaviye uyumu düşük terminal dönem hastaların çalışmamızda yer almasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Serebral metastazlar %19,9-53 akciğer, %5,1-15 meme, %6,9-9 malign melanom, %2-6,5 böbrek, %1,8-5 kolorektal kaynaklıdır (102, 110, 113). Çalışmamızda metastaz tanısı alan 17 hastada %58,8 oranla en sık primer odak akciğerdir. Çalışmamızdaki metastazların %11,7'si meme, %11,7'si böbrek, %11,7'si mesane, %5,8'i ise malign melanom kaynaklıdır. Oranlarımız literatürle benzer olsa da akciğer kaynaklı metastazların bir miktar daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hava kirliliğindeki artışın ve sigara kullanımının yaygınlaşmasının bu durumda rol alabileceği düşünülmüştür.

Serebral metastazlarda ortalama sağ kalım 2,5 ay ile 1 yıl arasında değişebilmektedir ve metastaz hastalarında ortalama sağ kalımın yaş, primer malignitenin kontrolü, metastaz yaygınlığı, hastaların performans durumu gibi parametrelere bağlı olduğu görülmektedir (111). Gaspar ve arkadaşları (112) 1200 hastalık çalışmalarında tüm beyin ışınlanması alan serebral metastaz hastalarını genel performans durumu, yaş, kranyum dışı metastaz varlığı gibi kriterlere göre sınıflandırmışlardır. İyi, orta ve kötü klinik durumdaki hastalarda ortalama sağ kalım sırasıyla 7,7 ay, 4,5 ay ve 2,3 aydır. Metastaz tanısı alan hastalarımızda ortalama sağ kalım süresi 10,6 aydır. Çalışmamızda sağ kalım süresinin yüksek olmasının

hastalarımızın tedaviye uyumuna ve adjuvan tedavilerin hızlı bir şekilde uygulanmasına bağlı olabileceği düşünölmüştür.



6-SONUÇ

Stereotaktik beyin biyopsisi yüksek tanı koyduruculuğu ve düşük morbidite mortalite oranıyla nöroşirürji pratiğindeki önemini korumaktadır. Serebral lezyonu olan hastalarda radyolojik görüntülerin tanıda, histopatolojik sonucun tedavideki önemi bilinmektedir. İmmunhistokimyasal parametrelerin önemi ise özellikle son yıllarda gittikçe artmaktadır. Bununla beraber, histopatoloji ve immünhistokimya sonuçları ne olursa olsun hasta yaşı ve hastanın genel durumunun prognostik açıdan oldukça önemli olduğu görölmektedir. Bu konuya dair yeni yapılacak çalışmaların tanı ve tedavi yöntemlerinin ilerlemesinde faydalı olabileceği düşünölmüştür.



7.KAYNAKLAR

1. Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M. Stereotactic biopsy of brain tumors. *Surg Neurol.* 1980 Oct;14(4):275-83. PMID: 7001660.
2. Bourdillon P, Apra C, Lévêque M. First clinical use of stereotaxy in humans: the key role of x-ray localization discovered by Gaston Contremoulins. *J Neurosurg.* 2018 Mar;128(3):932-937. doi: 10.3171/2016.11.JNS161417. Epub 2017 May 12. PMID: 28498054.
3. Dittmar C: Ueber die lage des sogenannten Gefaesszentrums in der Medulla Oblangata. *Bar Saech Ges Wiss Leipzig* 25: 449-469, 1873
4. Rémy C, Contremoulins G: Appareil destiné à déterminer d'une manière précise, au moyen des rayons X, la position des projectiles dans le crâne, in *Note à l'Académie de Médecine; Juillet/Décembre 1897.* Paris: Académie de Médecine,1897, p 831
5. Zernov D: Encephalometer Device for estimation of parts of brain in human. *Proc Soc Physiomed (Moscow)*2:70-80, 1889
6. Horsley V, Clarke RH: The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain* 31:45–124, 1908
7. Picard C, Olivier A, Bertrand G. The first human stereotaxic apparatus. The contribution of Aubrey Mussen to the field of stereotaxis. *J Neurosurg.* 1983 Oct;59(4):673-6. doi: 10.3171/jns.1983.59.4.0673. PMID: 6350539.
8. Schurr PH, Merrington WR. The Horsley-Clarke stereotaxic apparatus. *Br J Surg.* 1978 Jan;65(1):33-6. doi: 10.1002/bjs.1800650110. PMID: 342038.
9. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science.* 1947 Oct 10;106(2754):349-50. doi: 10.1126/science.106.2754.349. PMID: 17777432.
10. Mazoyer B. In memoriam: Jean Talairach (1911-2007): a life in stereotaxy. *Hum Brain Mapp.* 2008 Feb;29(2):250-2. doi: 10.1002/hbm.20473. PMID: 17979125; PMCID: PMC6870828.
11. DAVID M, TALAIRACH J, HECAEN H. Perspectives thérapeutiques issues de la méthode de repérage et de coagulation localisée des structures cérébrales sous-corticales [Therapeutic perspectives resulting from the method of localization and coagulation localized of the cortical subcortical structures]. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1949 Mar 25-Apr 1;65(11-12):459-61. French. PMID: 18131662.
12. NARABAYASHI H. STEREOENCEPHALOTOMY IN JAPAN. *Confin Neurol.* 1964;24:314-20. PMID: 14204912.
13. Bailey P, Stein SN: A stereotaxic apparatus for use on the human brain. Atlantic City, NJ: AMA Scientific Exhibit, 1951
14. RIECHERT T, WOLFF M. Die Entwicklung und klinische Bedeutung der gezielten Hirnoperationen [Development and clinical aspect of methodical brain surgery]. *Med Klin.* 1951 May 25;46(21):609-11. Undetermined Language. PMID: 14852446.
15. LEKSELL L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951 Dec 13;102(4):316-9. PMID: 14914373.

16. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chir Scand.* 1971;137(4):311-4. PMID: 4948331.
17. Gildenberg PL. The history of stereotactic neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990 Oct;1(4):765-80. PMID: 2136169.
18. Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer.* 1998 May 1;82(9):1749-55. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980501)82:9<1756::aid-cnrc23>3.0.co;2-2. PMID: 9576298.
19. Rajshekhar V. Current status of stereotactic biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;76(3-4):137-9. doi: 10.1159/000066709. PMID: 12378089.
20. Çeviker N, Kurt G: Beyin biyopsisi. Kaya Aksoy (ed), Temel Nöroşirürji, Cilt 2, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 1499-1504, 2005
21. Savaş A: Stereotaksik cerrahi tekniği. Kaya Aksoy (ed), Temel Nöroşirürji, Cilt 2, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 1505-1520, 2005
22. Kim JH, Gildenberg PL. Stereotactic biopsy. Gildenberg PL, Tasker RR (ed). *Stereotactic and functional neurosurgery.* Texas: McGraw Hill; 1998:387-396
23. Chen TC, Apuzzo MLJ. Biopsy techniques and instruments. Gildenberg PL, Tasker RR (ed). *Stereotactic and functional neurosurgery.* Texas: McGraw Hill; 1998:397-412
24. Kelly PJ. Stereotactic biopsy procedures. Kelly PJ (ed). *Tumor stereotaxis.* Philadelphia: W. B. Saunders; 1991:183-223
25. Bosch DA. Indications for stereotactic biopsy in brain tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1980;54(3-4):167-79. doi: 10.1007/BF01407083. PMID: 7004105.
26. Savaş A: Beyin Biyopsisi – Stereotaksik Cerrahi Tekniği. In: Korfalı E, Zileli M (Eds). *Temel Nöroşirürji, Cilt 2, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, pp 1999-2003, 2010*
27. Vaquero J, Martínez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surg Neurol.* 2000 May;53(5):432-7; discussion 437-8. doi: 10.1016/s0090-3019(00)00213-5. PMID: 10874141.
28. Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2003 Jul;145(7):547-54; discussion 554-5. doi: 10.1007/s00701-003-0048-8. PMID: 12910397.
29. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS, Apuzzo ML. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol.* 1998 Jan-Feb;14(1):13-25. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199801/02)14:1<13::aid-ssu3>3.0.co;2-5. PMID: 9407627.
30. Bekar A, Korfalı E, Calişir B, Tolunay S. Minimally invasive craniotomy using the Steiner-Lindquist stereotaxic guide. *Minim Invasive Neurosurg.* 2001 Mar;44(1):13-6. doi: 10.1055/s-2001-14511. PMID: 11409305.
31. Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Zhao Q, Xu Y, Cui Y, Yu X. CT-guided stereotactic biopsy of deep brain lesions: report of 310 cases. *Chin Med J (Engl).* 1998 Apr;111(4):361-3. PMID: 10374405.

32. Kelly PJ. Stereotactic surgery: what is past is prologue. *Neurosurgery*. 2000 Jan;46(1):16-27. PMID: 10626931.
33. Rzesnitzek L, Hariz M, Krauss JK. Psychosurgery in the History of Stereotactic Functional Neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2020;98(4):241-247. doi: 10.1159/000508167. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32599586; PMCID: PMC7592934.
34. Kocabicak E, Temel Y, Höllig A, Falkenburger B, Tan SKh. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 9;11:1051-66. doi: 10.2147/NDT.S46583. PMID: 25914538; PMCID: PMC4399519.
35. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:97-105. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00009-7. PMID: 24112888.
36. Tan E.K, Jankovic J. Patient selection for surgery for Parkinson's disease. In: Gildenberg PL, Lozano AM, Tasker RR (Eds). *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery*. Springer, Berlin, 2009, pp 1529-1539
37. Silva EU, Vasconcellos LP, Lara NA Jr, Veiga JC, Lancellotti CL, Shiozawa P. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: clinical-pathological compatibility in 60 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Dec;67(4):1062-5. doi: 10.1590/s0004-282x2009000600019. PMID: 20069220.
38. Can SM, Turkmenoglu ON, Tanik C, Uysal E, Ozoner B, Kaldirimoglu SA, Muslumam AM, Yilmaz A, Cavusoglu H, Bayindir C, Aydin Y. Computerized Tomography-Guided Stereotactic Biopsy of Intracranial Lesions: Report of 500 Consecutive Cases. *Turk Neurosurg*. 2017;27(3):395-400. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.16280-15.1. PMID: 27593799.
39. Calişaneller T, Ozdemir O, Ozger O, Ozen O, Kiyici H, Caner H, Altinörs N. The accuracy and diagnostic yield of computerized tomography guided stereotactic biopsy in brain lesions. *Turk Neurosurg*. 2008 Jan;18(1):17-22. PMID: 18382972.
40. Malone H, Yang J, Hershman DL, Wright JD, Bruce JN, Neugut AI. Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors. *World Neurosurg*. 2015 Oct;84(4):1084-9. doi: 10.1016/j.wneu.2015.05.025. Epub 2015 May 22. PMID: 26008141.
41. Ferreira MP, Ferreira NP, Pereira Filho Ade A, Pereira Filho Gde A, Franciscatto AC. Stereotactic computed tomography-guided brain biopsy: diagnostic yield based on a series of 170 patients. *Surg Neurol*. 2006;65 Suppl 1:S1:27-1:32. doi: 10.1016/j.surneu.2005.11.036. PMID: 16427444.
42. Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):539-45; discussion 545-6. doi: 10.1007/s007010170058. PMID: 11534670.
43. Ersahin M, Karaaslan N, Gurbuz MS, Hakan T, Berkman MZ, Ekinci O, Denizli N, Aker FV. The safety and diagnostic value of frame-based and CT-guided stereotactic brain biopsy technique. *Turk Neurosurg*. 2011;21(4):582-90. PMID: 22194120.
44. Chen CC, Hsu PW, Erich Wu TW, Lee ST, Chang CN, Wei KC, Chuang CC, Wu CT, Lui TN, Hsu YH, Lin TK, Lee SC, Huang YC. Stereotactic brain biopsy: Single center retrospective analysis of complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Dec;111(10):835-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.08.013. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19765887.
45. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors

Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. doi: 10.1093/neuonc/nov189. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26511214; PMCID: PMC4623240.

46. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.

47. Altman DA, Atkinson DS Jr, Brat DJ. Best cases from the AFIP: glioblastoma multiforme. *Radiographics.* 2007 May-Jun;27(3):883-8. doi: 10.1148/rg.273065138. PMID: 17495298.

48. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 1996 Jan;27(1):65-73. doi: 10.1007/BF00146086. PMID: 8699228.

49. Zagzag D, Goldenberg M, Brem S. Angiogenesis and blood-brain barrier breakdown modulate CT contrast enhancement: an experimental study in a rabbit brain-tumor model. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Jul;153(1):141-6. doi: 10.2214/ajr.153.1.141. PMID: 2472056.

50. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4. Epub 2007 Jul 6. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2007 Nov;114(5):547. PMID: 17618441; PMCID: PMC1929165.

51. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008 Sep 26;321(5897):1807-12. doi: 10.1126/science.1164382. Epub 2008 Sep 4. PMID: 18772396; PMCID: PMC2820389.

52. Ghosh M, Shubham S, Mandal K, Trivedi V, Chauhan R, Naseera S. Survival and prognostic factors for glioblastoma multiforme: Retrospective single-institutional study. *Indian J Cancer.* 2017 Jan-Mar;54(1):362-367. doi: 10.4103/ijc.IJC_157_17. PMID: 29199724.

53. Ohgaki H, Burger P, Kleihues P. Definition of primary and secondary glioblastoma--response. *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0238. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24557936; PMCID: PMC4695998.

54. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 2006 Jan;76(2):193-200. doi: 10.1007/s11060-005-5262-1. PMID: 16234986.

55. Stoyanov GS, Dzhankov DL, Kitanova M, Donev IS, Ghenev P. Correlation Between Ki-67 Index, World Health Organization Grade and Patient Survival in Glial Tumors With Astrocytic Differentiation. *Cureus.* 2017 Jun 26;9(6):e1396. doi: 10.7759/cureus.1396. PMID: 28845375; PMCID: PMC5572049.

56. Wong E, Nahar N, Hau E, Varikatt W, Gebiski V, Ng T, Jayamohan J, Sundaresan P. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019 Feb;15(1):5-9. doi: 10.1111/ajco.12826. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29336530.

57. Böglér O, Huang HJ, Kleihues P, Cavenee WK. The p53 gene and its role in human brain tumors. *Glia*. 1995 Nov;15(3):308-27. doi: 10.1002/glia.440150311. PMID: 8586466.
58. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol*. 1996 Jul;6(3):217-23; discussion 23-4. doi: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00848.x. PMID: 8864278.
59. Chozick BS, Pezzullo JC, Epstein MH, Finch PW. Prognostic implications of p53 overexpression in supratentorial astrocytic tumors. *Neurosurgery*. 1994 Nov;35(5):831-7; discussion 837-8. doi: 10.1227/00006123-199411000-00005. PMID: 7838330.
60. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Kobayashi T, Yoshida S, Okamoto K, Takahashi H, Fujii Y, Kakita A. Immunohistochemical profiles of IDH1, MGMT and P53: practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. *Neuropathology*. 2015 Aug;35(4):324-35. doi: 10.1111/neup.12196. Epub 2015 May 6. PMID: 25950388.
61. Newcomb EW, Cohen H, Lee SR, Bhalla SK, Bloom J, Hayes RL, Miller DC. Survival of patients with glioblastoma multiforme is not influenced by altered expression of p16, p53, EGFR, MDM2 or Bcl-2 genes. *Brain Pathol*. 1998 Oct;8(4):655-67. doi: 10.1111/j.1750-3639.1998.tb00191.x. PMID: 9804374; PMCID: PMC8098514.
62. Malkoun N, Chargari C, Forest F, Fotso MJ, Cartier L, Auberdiaç P, Thorin J, Pacaut C, Peoc'h M, Nuti C, Schmitt T, Magné N. Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. *J Neurooncol*. 2012 Jan;106(1):127-33. doi: 10.1007/s11060-011-0643-0. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21725801.
63. Birner P, Piribauer M, Fischer I, Gatterbauer B, Marosi C, Ungersböck K, Rössler K, Budka H, Hainfellner JA. Prognostic relevance of p53 protein expression in glioblastoma. *Oncol Rep*. 2002 Jul-Aug;9(4):703-7. PMID: 12066196.
64. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019 Jun;12(2):82-88. doi: 10.1016/j.hemonc.2018.11.001. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30552865.
65. Dahlrot RH, Bangsø JA, Petersen JK, Rosager AM, Sørensen MD, Reifemberger G, Hansen S, Kristensen BW. Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells. *Sci Rep*. 2021 Sep 9;11(1):17918. doi: 10.1038/s41598-021-95958-9. PMID: 34504133; PMCID: PMC8429554.
66. Bellinzona M, Roser F, Ostertag H, Gaab RM, Saini M. Surgical removal of primary central nervous system lymphomas (PCNSL) presenting as space occupying lesions: a series of 33 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb;31(1):100-5. doi: 10.1016/j.ejso.2004.10.002. PMID: 15642434.
67. Central Brain Tumor Registry of the United States: 1997 Annual Report. Central Brain Tumor Registry of the United States, Chicago, IL, 1998
68. Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Neurol*. 2009 Dec;22(6):675-80. doi: 10.1097/WCO.0b013e328332533b. PMID: 19741527.
69. Tun HW, Personett D, Baskerville KA, Menke DM, Jaeckle KA, Kreinest P, Edenfield B, Zubair AC, O'Neill BP, Lai WR, Park PJ, McKinney M. Pathway analysis of primary central nervous system

lymphoma. *Blood*. 2008 Mar 15;111(6):3200-10. doi: 10.1182/blood-2007-10-119099. Epub 2008 Jan 9. PMID: 18184868; PMCID: PMC2265457.

70. Corn BW, Marcus SM, Topham A, Hauck W, Curran WJ Jr. Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer*. 1997 Jun 15;79(12):2409-13. PMID: 9191531.

71. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg*. 1988 Jun;68(6):835-53. doi: 10.3171/jns.1988.68.6.0835. PMID: 3286832.

72. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL. Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*. 2006 Nov 15;21(5):E1. doi: 10.3171/foc.2006.21.5.2. PMID: 17134111.

73. Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. *Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):927-37. doi: 10.1023/a:1008376412784. PMID: 11038028.

74. Go JL, Lee SC, Kim PE. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*. 2006 Nov 15;21(5):E4. doi: 10.3171/foc.2006.21.5.5. PMID: 17134120.

75. Nabavizadeh SA, Vossough A, Hajmomenian M, Assadsangabi R, Mohan S. Neuroimaging in Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016 Aug;30(4):799-821. doi: 10.1016/j.hoc.2016.03.005. PMID: 27443998.

76. Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Apr;30(4):744-51. doi: 10.3174/ajnr.A1447. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19164442; PMCID: PMC7051753.

77. Blay JY, Ongolo-Zogo P, Sebban C, Carrie C, Thiesse P, Biron P. Primary cerebral lymphomas: unsolved issues regarding first-line treatment, follow-up, late neurological toxicity and treatment of relapses. The FNCLCC. French Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:39-44. PMID: 10707777.

78. Ahn Y, Ahn HJ, Yoon DH, Hong JY, Yoo C, Kim S, Huh J, Suh C. Primary central nervous system lymphoma: a new prognostic model for patients with diffuse large B-cell histology. *Blood Res*. 2017 Dec;52(4):285-292. doi: 10.5045/br.2017.52.4.285. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29333405; PMCID: PMC5762739.

79. Green K, Hogg JP. Central Nervous System Lymphoma. 2021 Jul 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31424729.

80. Jovanović MP, Jaković L, Bogdanović A, Marković O, Martinović VC, Mihaljević B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. *Vojnosanit Pregl*. 2009 Sep;66(9):738-43. doi: 10.2298/vsp0909738p. PMID: 19877554.

81. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2009 Jun;84(6):338-43. doi: 10.1002/ajh.21406. PMID: 19384938.

82. Liu J, Wang Y, Liu Y, Liu Z, Cui Q, Ji N, Sun S, Wang B, Wang Y, Sun X, Liu Y. Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system

lymphoma: Analysis of 89 cases. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5505-5512. doi: 10.3892/ol.2017.6893. Epub 2017 Sep 6. PMID: 29113178; PMCID: PMC5656017.

83. Krogh-Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk Lymphoma.* 1998 Jun;30(1-2):131-42. doi: 10.3109/10428199809050936. PMID: 9669683.

84. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, Colomer D, Falini B, Montserrat E, Campo E. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003 Jan 1;101(1):78-84. doi: 10.1182/blood-2002-04-1286. Epub 2002 Aug 8. PMID: 12393466.

85. Patel B, Chacko G, Nair S, Anandan J, Chacko AG, Rajshekhar V, Turel M. Clinicopathological correlates of primary central nervous system lymphoma: experience from a tertiary care center in South India. *Neurol India.* 2015 Jan-Feb;63(1):77-82. doi: 10.4103/0028-3886.152658. PMID: 25751474.

86. Hockenbery D, Nuñez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature.* 1990 Nov 22;348(6299):334-6. doi: 10.1038/348334a0. PMID: 2250705.

87. Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, Aeppli DP, Oken MM, Frizzera G. bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 1989 Apr 20;320(16):1047-54. doi: 10.1056/NEJM198904203201605. PMID: 2648153.

88. Pervez S, Nasir MI, Moatter T, Ahsan A, Haq A, Siddiqui T. Characterization of genetic lesions in apoptosis-regulating and proliferation control genes in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther.* 2009 Oct-Dec;5(4):254-62. doi: 10.4103/0973-1482.59901. PMID: 20160358.

89. Maartense E, Kramer MH, le Cessie S, Kluin-Nelemans JC, Kluin PM, Snijder S, Noordijk EM. Lack of prognostic significance of BCL2 and p53 protein overexpression in elderly patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results from a population-based non-Hodgkin's lymphoma registry. *Leuk Lymphoma.* 2004 Jan;45(1):101-7. doi: 10.1080/1042819031000147009. PMID: 15061204.

90. Zhang A, Ohshima K, Sato K, Kanda M, Suzumiya J, Shimazaki K, Kawasaki C, Kikuchi M. Prognostic clinicopathologic factors, including immunologic expression in diffuse large B-cell lymphomas. *Pathol Int.* 1999 Dec;49(12):1043-52. doi: 10.1046/j.1440-1827.1999.00980.x. PMID: 10632924.

91. Mahmoud HM, El-Sakhawy YN. Significance of Bcl-2 and Bcl-6 immunostaining in B-Non Hodgkin's lymphoma. *Hematol Rep.* 2011 Oct 19;3(3):e26. doi: 10.4081/hr.2011.e26. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22593817; PMCID: PMC3269794.

92. Braaten KM, Betensky RA, de Leval L, Okada Y, Hochberg FH, Louis DN, Harris NL, Batchelor TT. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2003 Mar;9(3):1063-9. PMID: 12631608.

93. Kreher S, Jöhrens K, Strehlow F, Martus P, Borowiec K, Radke J, Heppner F, Roth P, Thiel E, Pietsch T, Weller M, Korfel A. Prognostic impact of B-cell lymphoma 6 in primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2015 Jul;17(7):1016-21. doi: 10.1093/neuonc/nov046. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25817328; PMCID: PMC5654355.

94. Shaffer AL, Yu X, He Y, Boldrick J, Chan EP, Staudt LM. BCL-6 represses genes that function in lymphocyte differentiation, inflammation, and cell cycle control. *Immunity*. 2000 Aug;13(2):199-212. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00020-0. PMID: 10981963.
95. Levy O, Deangelis LM, Filippa DA, Panageas KS, Abrey LE. Bcl-6 predicts improved prognosis in primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):151-6. doi: 10.1002/cncr.23149. PMID: 17999414.
96. Chang CC, Kampalath B, Schultz C, Bunyi-Teopengco E, Logan B, Eshoa C, Dincer AP, Perkins SL. Expression of p53, c-Myc, or Bcl-6 suggests a poor prognosis in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma among immunocompetent individuals. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Feb;127(2):208-12. doi: 10.5858/2003-127-208-EOPMOB. PMID: 12562237.
97. Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, Kujas M, Raphaël M, Iraqi W, Sautès-Fridman C, Colombat P, Hoang-Xuan K, Martin A. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190-6. doi: 10.1182/blood-2005-03-1024. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150948.
98. Yang XL, Liu YB. Advances in Pathobiology of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017 Aug 20;130(16):1973-1979. doi: 10.4103/0366-6999.211879. PMID: 28776551; PMCID: PMC5555133.
99. Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A; German PCNSL Study Group. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol*. 2012 Dec;14(12):1481-4. doi: 10.1093/neuonc/nos159. Epub 2012 Sep 14. PMID: 22984018; PMCID: PMC3499010.
100. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000 Feb;92(2):261-6. doi: 10.3171/jns.2000.92.2.0261. PMID: 10659013.
101. Nozaki M, Tada M, Mizugaki Y, Takada K, Nagashima K, Sawamura Y, Abe H. Expression of oncogenic molecules in primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients. *Acta Neuropathol*. 1998 May;95(5):505-10. doi: 10.1007/s004010050831. PMID: 9600597.
102. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003 Dec;29(6):533-40. doi: 10.1016/s0305-7372(03)00105-1. PMID: 14585263.
103. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, Peters S, Arvold ND, Harsh GR, Steeg PS, Chang SD. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 17;5(1):5. doi: 10.1038/s41572-018-0055-y. PMID: 30655533.
104. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 1999;44(3):275-81. doi: 10.1023/a:1006308808769. PMID: 10720207.
105. Sze G, Milano E, Johnson C, Heier L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 Jul-Aug;11(4):785-91. PMID: 2114769; PMCID: PMC8331625.
106. Lang FF, Sawaya R. Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 1996 Jul;7(3):459-84. PMID: 8823775.

107. 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 Feb 22;322(8):494-500. doi: 10.1056/NEJM199002223220802. PMID: 2405271.
108. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012 Feb;14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y. PMID: 22012633.
109. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*. 2005 Dec;18(6):654-61. doi: 10.1097/01.wco.0000191514.37498.2b. PMID: 16280676.
110. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2865-72. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.
111. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):510-4. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17931798.
112. 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*. 1997 Mar 1;37(4):745-51. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0. PMID: 9128946.
113. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, 1989-90. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Aug;61(2):143-50. doi: 10.1136/jnnp.61.2.143. PMID: 8708681; PMCID: PMC1073987.

