



**T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI**

**BEYİN METASTAZI BULUNAN JİNEKOLOJİK ORİJİNLİ
MALİGNİTELERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI VE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir ERYILMAZ

**ANKARA
2022**



T.C. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANA BİLİM DALI

**BEYİN METASTAZI BULUNAN JİNEKOLOJİK ORİJİNLİ
MALİGNİTELERDE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
ARAŞTIRILMASI VE TEDAVİ MODALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tahir ERYILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali AYHAN

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimde sonsuz emeği bulunan, tecrübesi ve bilgisini koşulsuz bir şekilde bizlerle paylaşan, hastalar için her durumda en iyisini yapmamız gerektiğini, uzmanlık eğitim sürecimizin hiçbir zaman bitmeyeceğini, bilimin ışığında en iyisini hedefleyerek durmadan, yorulmadan çalışmanın önemini gösteren, hekimliğin ne kadar kutsal bir meslek olduğunu bize tekrar tekrar hatırlatan, ömür boyu öğrencisi olmaktan şeref duyacağım Prof. Dr. Ali Ayhan'a;

Her zaman asistanların yanında olan, sevgi ve saygının hekimlikteki yerini öğreten, cerrahi disiplini, çalışkanlığı ve bilgisi ile bizlere yol gösteren ana bilim dalı başkanımız sayın hocam Prof Dr Esra Kuşçuya;

Ayrıca eğitim ve meslek hayatıma katkılarından ötürü sayın hocam Prof. Dr. Göğşen Önalın'a;

Bilgili ve çalışkan olmanın ne kadar önemli olduğunu gösteren, tecrübelerini her koşulda bize aktarmaya çalışan, çalışma disipliniyle hepimize ilham veren sayın hocam Doç. Dr. Nihal Şahin Uysal'a;

Tez hazırlama sürecimde desteğini esirgemeyen, cerrahi disipline sahip olmamı sağlayan ve akademik anlamda kendisinden bir çok şey öğrendiğim abim, sayın hocam Doç. Dr. Hüseyin Akıllı'ya;

Gece gündüz demeden, ne zaman olursa olsun, değerli bilgilerini bizimle paylaşan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Latife Atasoy Karakaş'a;

İyi bir hekim olmanın yanı sıra erdemli bir insan olarak hepimizin hayatına anlam katan, bize olan güvenini ve desteğini asla unutmayacağım abim, hocam Dr. Öğr.Üyesi Emre Günakan'a;

Tüm samimiyeti ve yardımseverliğiyle bize yol gösteren, fedakar ve çalışkan ablam Uzm.Dr. Tuğba Tekelioğlu'na;

Bu süreçte beraber çalıştığım, bana kocaman bir aile gibi hissettiren tüm asistan arkadaşlarıma;

Koşulsuz sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan canım aileme;

Bu engebeli yolda bana olan inancı, güveni ve desteğiyle yolumu aydınlatan, mutluluk kaynağım, biricik eşim Nur Seren'e en içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Tahir Eryılmaz

ÖZET

Amaç: Beyin metastazı gelişimi; jinekolojik orijinli malignitelerde nadir görülen ancak hastalarda ciddi komplikasyona veya mortaliteye neden olabilen, oldukça önemli klinik süreçtir. Son yıllarda jinekolojik maligniteye bağlı sağkalım sürelerinin uzaması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte beyin metastazı sıklığı giderek artmaktadır. Bu çalışmada, jinekolojik malignitelerden kaynaklanan beyin metastazlarının klinikopatolojik özelliklerinin ortaya koyulması ve bu özelliklerin prognoza olan etkisinin analiz edilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Departmanında, 2008-2021 yılları arasında jinekolojik kanser nedeniyle takip edilen ve beyin metastazı saptanmış 48 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Primer tanı anından itibaren hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri, aldıkları tedavilerin jinekolojik kanserlere göre dağılımı gösterildi. Beyin metastazı tanısı sonrası medyan sağkalım süreleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Beyin metastazı oluşum sürecine ve tanı sonrasında sağkalıma etki eden prognostik faktörler istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuçlar: Beyin metastazı tanısı sonrası medyan sağkalım 8 ay olarak bulundu. Jinekolojik orijine göre over kanserinde 12 ay, endometrium kanserinde 4 ay, serviks kanserinde 8 ay, vulva kanserinde 3 ay ve uterin sarkomlarda 4 ay olduğu görüldü. Univaryant analizde lezyonun sayısının, lokalizasyonun, ekstrakraniyal metastaz durumunun ve uygulanan tedavi modalitesinin beyin metastazı sonrası sağkalımla ilişkili olduğu, multivaryant analizde ise lezyon lokalizasyonunun ve tedavi modalitesinin prognozu etkileyen bağımsız değişkenler olduğu görüldü. Over kanserli hastalarda ise lezyon sayısının prognoza olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Platin sensitivitesi saptanmış olan over kanserli hastalarda beyin metastazı sonrası prognoz, dirençlilere göre daha iyi olduğu görüldü. Olguların erken teşhisi, prognostik faktörlerin doğru şekilde değerlendirilmesi ve hastaya uygun tedavi verilmesiyle sağkalım süresinin artacağı öngörülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları ve literatür incelendiğinde daha fazla hasta içeren ve multisentirlik çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazı, Jinekolojik kanser, Prognoz, Radyoterapi

ABSTRACT

Objective: Development of brain metastases is a very important clinical process that is rarely seen in malignancies of gynecological origin, but can cause serious complications or mortality in patients. In recent years, it has been observed that the frequency of brain metastases has increased gradually with the prolongation of survival times due to gynecological malignancy and the development of diagnostic methods. In this study, it was planned to reveal the clinicopathological features of brain metastases arising from gynecological malignancies and to analyze the effect of these features on prognosis.

Material and Methods: 48 patients with brain metastases who were followed up for gynecological cancer in the Baskent University department of Gynecologic Oncology between 2008 and 2021 were evaluated retrospectively. Demographic, clinical and pathological characteristics of the patients and the distribution of treatments according to gynecological cancers were shown since the time of primary diagnosis. Median survival times after the diagnosis of brain metastasis were evaluated statistically. Prognostic factors affecting the process of brain metastasis and survival after diagnosis were statistically analyzed.

Results: Median survival after diagnosis of brain metastasis was 8 months. According to gynecological origin, it was 12 months in ovarian cancer, 4 months in endometrial cancer, 8 months in cervical cancer, 3 months in vulvar cancer and 4 months in uterine sarcomas. In the univariate analysis, it was seen that the number of the lesion, localization, extracranial metastasis status and the treatment modality applied were associated with survival after brain metastasis, while the lesion localization and treatment modality were the independent variables affecting the prognosis in the multivariate analysis. Number of lesions with the patients having ovarian cancer were not found significant statistically. It was observed that the prognosis after brain metastasis in patients with ovarian cancer with platinum sensitivity was better than in resistant patients. It is predicted that the survival time will increase with the early diagnosis of the cases, the correct evaluation of the prognostic factors and the appropriate treatment. When the results of this study and the literature are evaluated, it is thought that there is a need for more multicenter studies involving more patients.

Key Words: Gynecologic cancer, Brain metastases, prognosis, radiotherapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	4
2.1. İstatistiksel Analiz	10
3. SONUÇLAR.....	11
4. TARTIŞMA.....	17
5. KAYNAKLAR.....	21

KISALTMALAR

BM	: Beyin Metastazı
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
TBRT	: Tüm Beyin Radyoterapi
SBRT	: Stereotaktik Beyin Radyoterapisi
KPS	: Karnofsky Performans Skor
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FIGO	: International Federation of Gynecologic Oncology
WHO	: World Health Organization
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCDB	: National Cancer Database

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: BM Tanısı Alan Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Jinekolojik Orijine Göre Dağılımı.....	5
Tablo 2: BM Tanı Anındaki Klinik ve Morfolojik Özelliklerin Belirlenmesi.....	8
Tablo 3: Jinekolojik Malignitelere Göre Sağkalım.....	11
Tablo 4: Jinekolojik Kanselerde BM Tanısı Sonrası Prognostik Faktörlerin sağkalım sürelerinin Değerlendirilmesi.....	12
Tablo 5: Prognostik Faktörlerin Univaryant ve Multivaryant Analizi.....	13
Tablo 6: Over Kanseri Hastalarında BM Gelişimi Açısından Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	14
Tablo 7: BM Saptanan Over Kanserli Hastalara Ait Klinik Özelliklerin Platin Sensitif ve Dirençli Hastalara Göre Dağılımı Ve İstatistiksel Analizi	15
Tablo 8: BM Saptanan Over Kanserli Hastalara Ait Klinik Özelliklerin Bevacizumab Tedavisine Göre Dağılımı Ve İstatistiksel Analizi	16

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	BM Tanısı Alan Hastaların Jinekolojik Malignelere Göre Dağılımı	4
Şekil 2:	Beyin Metastazı Ön Tanısı Sonrası Yaklaşım	7
Şekil 3:	Lezyon Sayısına Göre Hasta Seçimi Ve Tedavinin Belirlenmesi.....	9



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Beyin metastazı kanserli hastalarda yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkileyen, sağkalım süresini azalmasına neden olan önemli bir komplikasyondur. Beyin metastazı (BM) olgularının yaklaşık %75'ini meme kanseri, akciğer kanseri ve malign melanoma oluşturmaktadır (1). Jinekolojik kaynaklı malignitelerde ise nadir olarak görülmektedir. Beyin metastazı gelişimi primer olarak hematojen yayılım sonucunda görülmektedir. Jinekolojik orijinli malignitelerin genital sistem içinde gelişmesi ve nadiren hematojen yayılım göstermesi (İleri evre over kanseri, uterin sarkomlar ve koryokarsinom dışında) nedeniyle oldukça az görülmektedir.

Jinekolojik orijinli malignitelerde BM görülme sıklığı sırasıyla; over kanserlerinde %0.3 ile %12, endometrial kanserlerde %0.2 ile %2 servikal kanserlerde %0.2 ile 2.1 olarak bildirilmiştir (2-11). Uterin sarkomlarda ise literatürde kısıtlı çalışma mevcut olmakla birlikte %0.1 ile %0.3 arasında bildirilmiştir (12). Vulva kanserinde ise BM görülme sıklığı bilgisi bulunmamaktadır. Platin bazlı kemoterapinin over kanserinde standart tedavi prosedürüne eklenmesinin, beyin metastazı insidansında artışa neden olduğu düşünülmektedir (12, 13). Bunun nedeni olarak ise platin grubu ajanların primer maligniteye bağlı sağkalımı uzatarak, daha çok hastada BM görülebilmesine ayrıca bu kemoterapik ajanların kan beyin bariyerine (KBB) geçişinin az olmasıyla da metastazın daha kolay oluşabildiği düşünülmektedir (14, 15). İnsidans artışından sorumlu diğer bir durumun ise beyin metastazına yönelik görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve asemptomatik olguların erken dönemde tespit edilebilmesi olduğu öne sürülmüştür (16, 17). Bununla birlikte kanserli hastaların takibinde beyin metastazına yönelik rutin taramanın yeri tartışmalıdır. BM riski yüksek olan kanserlerde (akciğer, meme kanseri, malign melanom) bile, tanı anında ileri evre hastalık olması yada uzak organ metastazı bulunması gibi durumlar dışında halen rutin beyin taraması önerilmemektedir (18, 19). Jinekolojik kanserlerde ise BM görülme riskinin ortalama olarak %1'den düşük olması nedeniyle tarama yapılması önerilmemektedir. Semptom/klinik bulgu halinde tanıya yönelik tetkiklerin yapılması gerektiği bildirilmiştir (20). Jinekolojik malignitelerde beyin metastazını predikte edebilmek amacıyla birçok biyomarker araştırılmıştır. Özellikle over kanserli hastaların takibinde CA125 beyin metastazı tanısı anında normalden yüksek saptanmıştır ancak epitelyal over kanseri olgularında CA125'in yüksek görülmesi beklenen bir durum olduğundan, bunun prediktif bir önem taşımadığı düşünülmektedir (17, 21).

Beyin metastazı bulunan jinekolojik kanserli olgularda sağkalım oldukça düşüktür. Jinekolojik kanserlerde BM sonrası sağkalım süresi ortalama 6 ay olarak bildirilmiştir(5). Sırasıyla over, endometrium ve serviks kanserinde medyan sağkalım süreleri ortalama 11, 4 ve 3 ay olarak bildirilmiştir(22-24). Güncel çalışmalarda, BM sonrası daha yüksek sağkalım süreleri bildirilmektedir. Uterin sarkom hastalarında ise bildirilen sağkalım süreleri 2-8 ay arasında değişmektedir. Literatürde sarkom olgularının sayısı oldukça kısıtlı olduğundan sağkalım süreleri olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir(25, 26). Aynı sebeplerden dolayı vulva kanseri ile ilgili olgularda medyan sağkalım bilgisine ulaşılamamıştır(27, 28).

Beyin metastazı tanısı alan jinekolojik kanserli hastaların primer tanı aldıkları medyan yaş over, endometrium ve servikal kanserlerde sırasıyla sırasıyla 55, 66 ve 49 olarak bildirilmiştir(2, 8, 24). Beyin metastazı tanısı aldıkları anda ise medyan yaş over, endometrium ve serviks kanserinde sırasıyla 57, 68 ve 51 olarak bildirilmiştir(22, 24, 29). Tanı konulan yaştan (primer tanı ve/ veya BM tanı) düşük olmasının hastaların prognozunu olumlu bir şekilde etkilediği gösterilmiştir(30).

Beyin metastazı lezyonuna ait morfolojik özelliklerin (lezyon lokalizasyonu, lezyon sayısı ve lezyonun boyutu) prognozu etkilediği gösterilmiştir. Tek lezyon varlığı, lezyon boyutunun küçük olması ve tümörün cerrahi rezeksiyona uygun lokalizasyonda olmasının yüksek sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir (30-32).

Beyin metastazı tanısı alan hastalarda prognoz için değerlendirilen önemli parametrelerden biri de ekstraserebral metastaz varlığıdır. Beyin metastazı bulunan hastalarda tanı anında başka bir uzak organ metastazı da mevcutsa, sağkalımın daha düşük olduğu (24). Ekstraserebral metastazın organlarla ilişkisine bakıldığında ise karaciğer ve akciğer metastazı bulunan hastalarda BM görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir(33).

Cerrahi teknikteki gelişmeler ve radyoterapi seçeneklerinin artması ile birlikte, BM gelişen olgularda hedefe yönelik tedavinin daha etkin bir şekilde uygulanmasına olanak sağlamıştır(21). Tedavi uygulanmayan hastalarda medyan sağkalımın 1-2 ay olduğu gösterilmiştir(4, 8, 34). Beyin metastazına yönelik tedavinin (cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, kombine tedavi) hastaların sağkalımını arttırdığı ve tedavi almayan gruba göre daha yüksek sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür(35). BM gelişen over kanserli olgularda kombine tedavi (cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi±kemoterapi) uygulanan hastaların medyan sağkalım süresinin 14-20 ay arasında olduğu bildirilmiştir(30, 36). Tek

tedavi modalitesi (cerrahi veya radyoterapi) kullanılan 2-8 ay arasında sağkalım süresi bildirilmiştir(24, 37, 38). Son 20 yıl içerisinde kullanılmaya başlanan SBRT (Stereotaktik Beyin Radyoterapisi) tedavisinin, klasik radyoterapi yöntemi olarak bilinen TBRT'ye (Tüm Beyin Radyoterapisi) göre yan etkisinin daha az olması ve tedavi etkinliğinin yüksek olması (yüksek dozda Gamma Knife ışının direk intrakraniyal hedefe uygulanabilmesi) nedeniyle hem cerrahi rezeksiyon sonrası kombine tedavide, hem de oligometastatik lezyonu bulunan hastalarda (2-3 adet lezyon) tek başına kullanımının sağkalımı artıracağı düşünülmektedir(39-41).

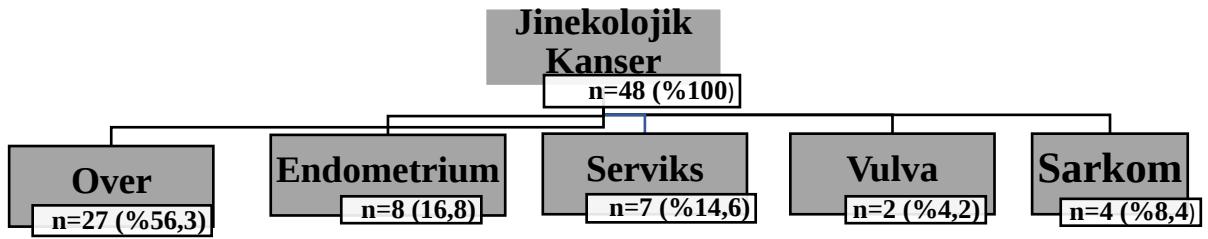
Bu çalışmada; hastaların primer tanı ve BM tanısı sonrası klinik özelliklerinin incelenmesi, prognoza etki eden faktörlerin sağkalıma etkisinin analiz edilmesi amaçlandı.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. 2008 ocak ayı ve 2021 aralık ayı arasında, Başkent Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Departmanındaki kanser verileri taranarak elde edildi. Primer tanı sonrası ya da nüks sonrası uygun tedaviler Jinekolojik Onkoloji, Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Patoloji bölümlerinden jinekolojik kanserler konusunda tecrübeli, uzman doktorların bulunduğu bir heyet tarafından multidisipliner olarak belirlenmiştir. Primer hastalığına ve/veya beyin metastazına yönelik tedavisinin bir kısmını dış merkezde almak zorunda kalmış olan hastaların takip ve tedavi bilgileri hastalardan tıbbi rapor şeklinde belgelendikten sonra çalışmaya dahil edildi. Jinekolojik malignite gelişmeden önce başka bir primer kanser tanısı almış olan ve/veya takip esnasında başka bir primer malignite gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı (n=4).

Beyin metastazı tanısı alan 48 hasta tespit edildi. Jinekolojik orijine göre bakıldığında; over 27 (%56.3), endometrium 8 (%16.8), serviks 7 (%14.6), vulva kanserinde 2 (%4.2) ve uterin sarkomlarda ise 4 (%8.4) hasta tespit edildi (Şekil 1). Hastaların medyan genel takip süresi 37,5 aydır (1-161). Jinekolojik orijinine göre over, endometrium, serviks, vulva kanserinde ve uterin sarkomlarda sırasıyla 42 (1-161), 28 (5-15), 25 (5-93), 49,5 (37-62) ve 35 (5-116) ay medyan takip süresi ile takip edildi.



Şekil 1: BM Tanısı Alan Hastaların Jinekolojik Malignelere Göre Dağılımı

Beyin Metastazı tanısı alan hastaların demografik ve klinik özellikleri jinekolojik kanser tanılarına göre dağılımı tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1: BM Tanısı Alan Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Jinekolojik Orijine Göre Dağılımı

	Jinekolojik Kanser (n=48, %100)	Over Kanser (n=27, %56,3)	Endometrium Kanser (n=8, %16,8)	Serviks Kanser (n=7, %14,6)	p Değeri
Medyan Yaş*	59.5 (29-81.5)	56 (27-80)	64 (53-70)	55 (47-67)	P=0.262
Medyan CA125 (IU/L)*		161 (9-9789)	-	-	
BM Oluşma Süresi (ay)	20.5 (1-147)	27 (1-147)	12.5 (1-111)	14 (2-85)	
Tümör Histolojisi					p=0.00
Yüksek Dereceli Seröz Epitelyal	28 (58.4)	25 (92,6)	3 (37.5)	-	
Adenokarsinom	5 (10.4)	-	4 (50)	-	
Skvamöz Hücreli	5 (10.4)			5 (71,4)	
Diğer	10 (20.2)	2 (7.4)	1 (12.5)	2 (28.6)	
FIGO Sınıflaması					p=0.162
Evre I	3 (6.3)	-	1 (12,5)	1 (14.2)	
Evre II	6 (12.6)	1 (3.8)	1 (12,5)	3 (43.2)	
Evre III	33 (74.3)	22 (81.4)	4 (50)	2 (28.4)	
Evre IV	8 (16.8)	4 (14.8)	2 (25)	1 (14.2)	
Tümör Derecesi					p=0.213
Grade I	-	-	-	-	
Grade II	6 (14,3)	-	2 (25)	3 (50)	
Grade III	36 (85,7)	27 (100)	6 (75)	3 (50)	
İlk Tedavi					p=0.00
Kemoterapi	3 (6.3)	1 (3.8)	1 (12.5)	1 (14.3)	
Kemoterapi + Radyoterapi	2 (4.2)	-	-	1 (14.3)	
Cerrahi + Platin Bazlı KT**	35 (72,7)	26 (96.2)	6 (75)	1 (14.3)	
Cerrahi + KT (Platin Hariç)	3 (6,3)	-	-	-	
Cerrahi + Kemoterapi+Radyoterapi	5 (10,5)	-	1 (12.5)	4 (57.1)	
Bevacizumab Almış	16 (33.3)	10 (37)	1 (12.5)	5 (71,4)	
Bevacizumab Almamış	32 (67.7)	17 (63)	7 (87.5)	2 (28.6)	
Platin Sensitif	18 (67.7)	18 (67.7)	-	-	
Platin Dirençli	9 (33.3)	9 (33.3)			
KPS Skor					p=0.575
KPS Skor <30	28 (58.3)	14 (51.9)	6 (75)	4 (57.1)	
KPS Skor >30	20 (41.7)	12 (48.1)	2 (25)	3 (42.9)	

Tablo 1: (Devamı) BM Tanısı Alan Hastaların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Jinekolojik Orijine Göre Dağılımı

	Jinekolojik Kanser (n=48, %100)	Over Kanser (n=27, %56,3)	Endometrium Kanser (n=8, %16,8)	Serviks Kanser (n=7, %14,6)	p Değeri
BM Tanı Yöntemi					p=0.874
Klinik +Görüntüleme	31 (64.5)	17 (35.5)	5 (10.5)	6 (12.5)	
Klinik + Cerrahi Biyopsi	17 (35.5)	10 (20.8)	3 (6.3)	1 (2.1)	
Ekstrakraniyal Metastaz					p=0.653
Yok	14 (29.2)	11 (68.75)	1 (6.25)	2 (13.5)	
Var	34 (70.8)	16 (50)	7 (21.8)	5 (15.6)	
Lezyon Sayısı					p=0.681
Tek Lezyon	20 (41.7)	11 (55)	3 (15)	4 (20)	
Multipl Lezyon	28 (58.3)	16 (57.1)	5 (17.8)	3 (10.7)	
Lezyon Lokalizasyonu					p=0.768
Supratentoryal	22 (45.8)	10 (20.8)	6 (12.5)	3 (6.25)	
İnfratentoryal	7 (14.6)	5 (10,4)	-	1 (2.1)	
Supratentoryal + İnfratentoryal	19 (39.6)	12 (25)	2 (4.2)	3 (6.25)	
Tedavi Modalitesi					p=0.834
Palyatif Tedavi	11 (22.9)	6 (12.5)	2 (4.2)	2 (4.2)	
Cerrahi Rezeksiyon	1 (2,1)	-	1 (2.1)	-	
TBRT	17 (35.5)	9 (18.75)	2 (4,2)	4 (83)	
SBRT	6 (12.5)	4 (8.3)	1 (2,1)	-	
Cerrahi Rezeksiyon + TBRT	9 (18.8)	6 (12.5)	1 (2.1)	1 (2.1)	
Cerrahi Rezeksiyon + SBRT	4 (8.3)	2 (4.2)	1 (2.1)	-	

* Beyin metastazı tanısı anında

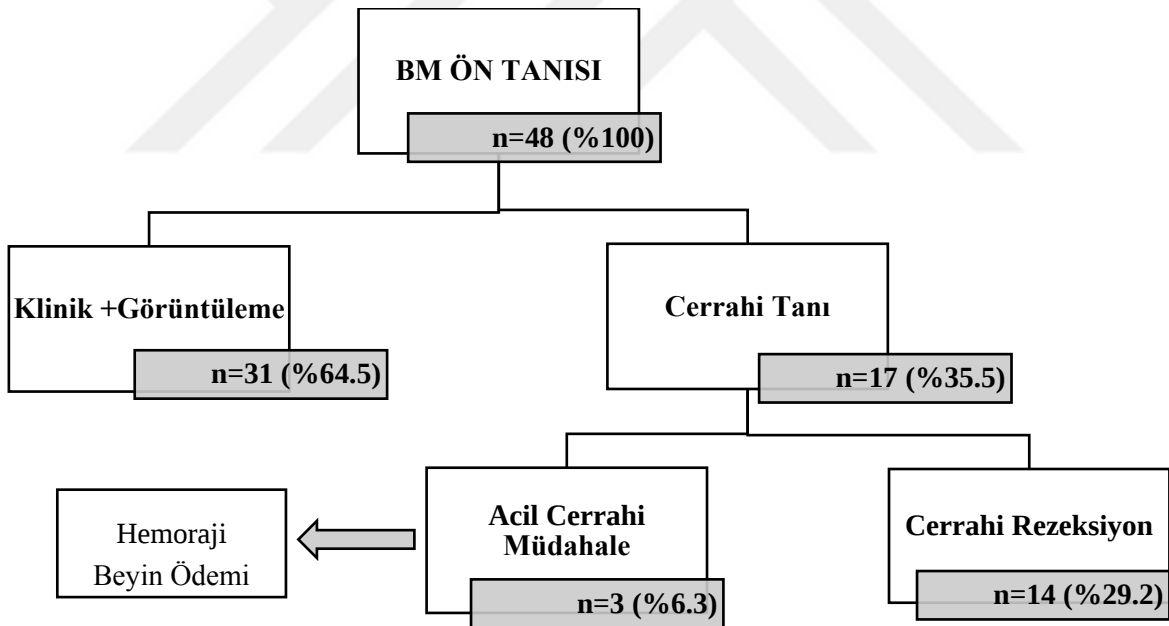
** Platin Bazlı KT: Paklitaksel + Karboplatin

Hastaların primer tanı ve BM tanısı anındaki medyan yaş değeri, jinekolojik malignite tanısına göre belirtildi. Jinekolojik malignite tanısı alan hastaların evrelemesi için güncel FIGO (International Federation of Gynecologic Oncology) sınıflaması kullanıldı (over, serviks kanseri ve uterin sarkomlar için FIGO 2018, endometrium ve vulvar kanser için FIGO 2021 sınıflaması). Tümör dereceleri (grade) Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilimdalı'nda, jinekolojik kanserler üzerine deneyimli, uzman patologlar tarafından, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2020 Klasifikasyonuna göre revize edilmiştir. Over kanseri nedeniyle takip edilen hastaların BM tanı anındaki CA125 seviyeleri medyan değer ile (IU/l) belirtildi.

Jinekolojik maligniteye yönelik uygulanan başlangıç tedavi yöntemleri ve kanser türlerine göre dağılımları belirtildi. Cerrahi prosedür olarak over kanserleri için standart

evreleme cerrahisi, ileri evre olanlarda optimal sitoredüktif cerrahi, endometrium kanserinde standart evreleme cerrahisi ve servikal kanserlerde tip 3 radikal histerektomi uygulandı. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi; platin bazlı (paklitaksel + karboplatin) kemoterapi, platin protokolü haricinde kemoterapi alanlar ve kemoradyoterapi (Sisplatin + eksternal radyoterapi) uygulananlar olmak üzere 3 grupta belirtildi. Over kanseri nedeniyle takip edilen hastalar platin duyarlı (platin tedavisi sonrası en az 6 ay nüks saptanmayan) ve dirençli olmak üzere iki grupta incelendi. Bevacizumab tedavisi alan hastalar (başlangıç tedavisinde platin bazlı kemoterapi ile beraber kombine olarak ya da nüks durumunda kombine) tespit edildi.

Beyin Metastazına yönelik tanı; detaylı anamnez ve fizik muayene sonucunda tespit edilen semptom ve/veya klinik bulgu ya da hastalarda ani durum bozukluğu gelişmesi sonucu ileri tetkik yapılarak konuldu. Klinik bazlı ön tanı sonrası 31 (%64.5) hastaya görüntüleme (MRG ve BT), 14 (%29.2) hastaya ise cerrahi rezeksiyon, 3 (%6.3) hastaya ise acil müdahale sonucunda gerçekleşen cerrahi biyopsi ile kesin tanı konuldu (şekil 2).



Şekil 2: Beyin Metastazı Ön Tanısı Sonrası Yaklaşım

Beyin metastazı tanısı alan hastaların genel durumunu ifade etmek amacıyla Karnofsky Performans Skalası (KPS) kullanıldı. KPS skoru 30'un altında (yatağa bağımlı, aktif destek tedavisine ihtiyacı olan) ve 30 ve üzeri olarak incelendi. Tanı anında izole BM (ekstrakraniyal metastaz bulunmayan) saptanan hastalar ve ekstrakraniyal metastaz bulunan

hastalar analiz edildi. Ekstrakraniyal Metastaz durumunun kanser türlerine göre dağılımı belirtildi, BM tanısı sonrası sağkalıma etkisi istatistiksel olarak analiz edildi.

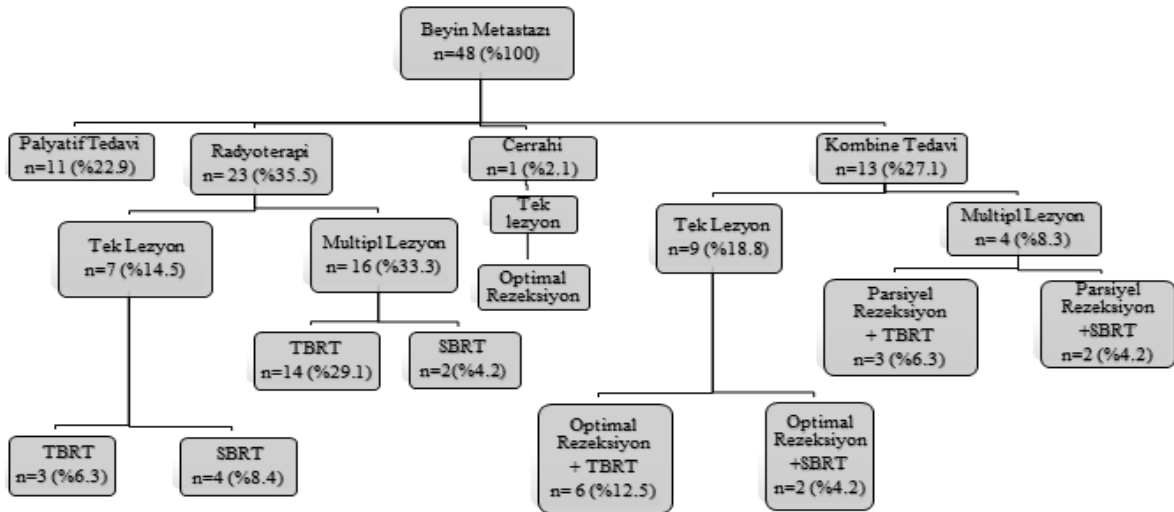
Metastatik lezyonun morfolojisini değerlendirmek amacıyla; tümörün sayısı, boyutu ve lokalizasyonu incelendi (tablo 3). Lezyon sayısı belirtmek amacıyla tek (≤ 1 sayıda lezyon) ve multipl metastaz (≥ 2 - lezyon) olarak değerlendirildi. Lokalizasyon supratentoryal (beyin parankim dokusu), infratentoryal (serebellum, beyin sapı) ve hem infratentoryal hem de supratentoryal olarak değerlendirildi. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu tarafından cerrahi rezeksiyonun; tek olan lezyonlarda en büyük çapın ya da multipl lezyonlarda dominant tümörün en büyük çapının 3 cm ve üzerini referans göstermektedir(42). Bu nedenle çalışmada lezyon boyutu için 3 cm'nin altında ve üstündeki lezyonlara göre değerlendirme yapıldı. Jinekolojik kanserlerin orijinine göre dağılımı ve BM tanısı sonrası sağkalıma etkisi araştırıldı.

Tablo 2: BM Tanı Anındaki Klinik ve Morfolojik Özelliklerin Belirlenmesi

Özellik		Sayı (%)	Medyan Takip Süresi (ay)
KPS Skor	30 üzeri	18 (22,9)	19 (7-111)
	30 ve Altı	28 (58,3)	3 (0-71)
Lezyon Boyutu	3 cm ve Üzeri	24 (50)	5,5 (0-109)
	3 cm altı	24 (50)	11 (0-111)
Lezyonun Lokalizasyonu	İnfratentoryal	7 (14,6)	8 (1-32)
	Supratentoryal	22 (45,8)	11 (2-111)
	Her iki Lokalizasyon	19 (39,6)	6 (0-71)
Lezyon Sayısı	Tek Lezyon	20 (41,7)	17 (1-111)
	Multipl Lezyon	28 (58,3)	6 (0-71)
Ekstrakraniyal Metastaz	Yok	14 (29,2)	13,5 (0-31)
	Var	34 (70,8)	5 (0-11)

Beyin metastazına yönelik tedavi modaliteleri; palyatif tedavi, cerrahi, radyoterapi ve kombine tedavi (cerrahi sonrası radyoterapi) uygulanmış hastalar olmak üzere 4 ana grupta değerlendirildi. Cerrahi veya radyoterapi uygulanamayacak durumda olan ve bu nedenle sadece semptoma yönelik tedavi uygulanan hastalar palyatif tedavi grubuna dahil edildi. Multipl lezyonlarda ise cerrahi, en büyük çaplı tümöre ve /veya rezeksiyona uygun

olan lokalizasyondaki lezyonlara tümör yükünü azaltmak amacıyla uygulandı (şekil 3). Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalara tek başına radyoterapi tedavisi verildi. Yaygın metastaz durumunda TBRT tedavisinin tercih edildiği, oligometastaz (2-3 adet) durumunda ise SBRT tedavisinin daha fazla tercih edildi. Radyoterapi alan gruplarda (radyoterapi ve kombine tedavi grubu) kullanılan radyoterapi yöntemi TBRT (Tüm Beyin Radyoterapi) veya SBRT (Stereotaktik Radyoterapi) olmak üzere belirtildi. TBRT tedavisi ortalama 30 Gy (18-50) dozunda, 7 gün (5-12) boyunca uygulanmıştır(39). SBRT tedavisi ise tümör boyutu, sayısı ve lokalizasyonuna gibi özelliklere göre hesaplandı, her seans öncesinde MRG yardımcı görüntüleme teknikleriyle tedavi yanıtı değerlendirildi ve radyasyon dozu tekrar planlanarak hastaya verildi. SBRT tedavisi için MR-LİNAK cihazı kullanıldı ve tedavi süresi 3 ile 5 gün arasında idi. Beyin metastazına yönelik uygulanan tedavilerin jinekolojik orijine göre dağılımı tablo 1’de belirtildi. Tedavi modalitelerinin prognoza etkisi araştırıldı ve sağkalım analizi yapıldı.



Şekil 3: Lezyon Sayısına Göre Hasta Seçimi Ve Tedavinin Belirlenmesi

Primer tanı sonrası ya da nüks sonrası uygun tedaviler, Jinekolojik Onkoloji, Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Patoloji bölümlerinden Jinekolojik kanserler konusunda tecrübeli, uzman doktorların bulunduğu bir heyet tarafından multidisipliner olarak belirlenmiştir. Primer hastalığına ve/veya beyin metastazına yönelik tedavisinin bir kısmını dış merkezde almak zorunda kalmış olan hastaların takip ve tedavi bilgileri hastalardan tıbbi rapor şeklinde belgelenecek çalışmaya dahil edildi. Jinekolojik malignite gelişmeden önce

başka bir primer kanser tanısı almış olan ve takip esnasında başka bir primer malignite gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

2.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, istatistiksel yazılım paketi SPSS version 23.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Veriler, sürekli değişkenler için medyan ve aralık olarak ifade edilmesi, ikili değişkenler sayılar ve yüzde olarak rapor edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında uygun yerlerde Ki-kare, Anova ve T-Test kullanıldı.

Sağkalımı analiz etmek için Kaplan Meier ve Log- Rank testleri kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörler Cox- Regresyon multivaryant analizinde değerlendirildi ($p<0.05$). Riziko Oranı (HR) %95 güven aralığında (%95 CI) belirtildi.

3. SONUÇLAR

Merkezimizde jinekolojik orjinli malignite nedeniyle takip edilen hastalarda BM görülme sıklığı 58/7922 (%0.6) olarak tespit edildi. Jinekolojik orijine göre BM görülme sıklığı ise over 27/3172 (%0.85), endometrium 8/2493 (%0.31), serviks 7/1578 (%0.39), vulva kanserinde 2/177 (%1.1) ve uterin sarkomlarda 4/177 (%1) olarak bulundu.

Beyin metastazı saptanan jinekolojik maligniteli hastaların BM tanısı anında medyan yaşı 59.5 (29-81) olarak saptandı. Over, endometrium ve serviks kanserinde sırasıyla medyan yaş 56, 64 ve 55 olarak bulundu. Beyin metastazı tanısı anında medyan CA125 değerinin 161.1 IU/l (9-9789) olduğu görüldü.

Jinekolojik kanserlerde BM geliştikten sonra sağkalım süresi 8 ay (HR 2.47; 3.15-2.8 %95CI) olarak bulundu (**şekil 3**). Jinekolojik kanser türlerine göre sağkalım süreleri incelendiğinde over kanserinde 12 ay (HR 4.3; 3.51-20.83 %95 CI) olarak görülmektedir. Serviks kanserinde 8 ay (HR 6.5; 0-20.83 %95 CI), endometrial kanserde 4 ay (HR 2.12; 0-8.15 %95 CI), uterin sarkomlarda 4 ay (HR5.5; 0-14.78 %95 CI), vulva kanserinde 3 ay (HR5.5; 0-12.28 %95 CI) olduğu tespit edildi.

Tablo 3: Jinekolojik Malignitelere Göre Sağkalım

Kanser	Sayı (n)	Yüzde (%)	Medyan Sağkalım (ay)	%95 CI	p Değeri
Genel	48	100	8 ±2.47	3.15-12.48	p=0.02
Over	27	56.3	12 ±4.32	3.51-20.41	
Endometrium	8	16.8	4 ± 2.12	0.00-8.15	
Serviks	7	14.6	8 ±6.54	0.00-20.83	
Diğer	6	12.6	4 ±4.89	0.00-13.62	

Beyin metastazı sonrası prognostik önemi araştırılan kriterlerin sağkalım sürelerinin dağılımı ve tablo 4’de özetlendi. Primer tanı anından BM oluşana kadar olan medyan takip süresi 24 ay olarak bulundu. Beyin metastazı tanısı sonrası medyan sağkalım süresi; 24 aydan az olanlar için 10 ay, 24 aydan fazla olanlar için 8 ay bulundu (p=0.192). Lezyon

boyutu 3 cm'den küçük olan lezyonlar için medyan sağkalım 5 ay iken 3 cm'den küçük olanlar için 10 ay olarak bulundu ($p=0.048$). İnfratentoryal tümörlerde 10 ay, supratentoryal 30 ay ve her iki lokalizasyonda da görülen tümörlerde 5 ay olduğu tespit edildi ($p=0.01$). Lezyon sayılarına bakıldığında medyan sağkalım süresi tek lezyonlarda 17 ay iken multipl lezyon görülenlerde 6 ay olarak bulundu ($p=0.02$). Ekstrakraniyal metastaz bulunmayanlarda (izole BM) medyan sağkalımın 30 ay olduğu, bulunanlarda ise 6 ay olduğu görüldü ($p=0.01$). Platin sensitif hastalarda ise medyan sağkalım süresi 38 ay iken, dirençli olan grupta medyan sağkalım süresi 7 ay olarak bulundu ($p=0.02$). Uygulanan tedavi modalitelerinin BM tanısı sonrası sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde; tüm tedavi modalitelerinin, palyatif tedaviye kıyasla daha yüksek sağkalım süresine sahip olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$). Tek başına cerrahi uygulanan 1 hasta tespit edildi ve sağkalım süresi 20 aydı. Tek başına radyoterapi alan hastaların medyan sağkalım süresi 10 ay olarak saptandı. Tek TBRT alan hastaların sağkalım süresi 6 ay (HR 3.4; %95 CI 0-12.73), SBRT alan hastaların ise 14 ay (HR 3.06; %95 CI 7.9-20) olduğu görüldü. Kombine tedavi uygulanan hastalarda ise cerrahi sonrası TBRT uygulanan hastaların sağkalımının 15 ay (HR 14; %95 CI 0-35.4) olduğu tespit edildi. Cerrahi rezeksiyon sonrası SBRT uygulanan hastaların sağkalım süresi medyan değere ulaşamadığı için istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Palyatif tedavi uygulanan hastalarda ise sağkalım süresi 2 ay olarak bulundu.

Tablo 4: Jinekolojik Kansерlerde BM Tanısı Sonrası Prognostik Faktörlerin sağkalım sürelerinin Değerlendirilmesi

Özellik		Sağkalım Süresi (ay)	CI 95%	p değeri
Beyin Metastazı Oluşma Süresi	<24 Ay > 24 Ay	10 ±6.97 8 ± 1.51	0-23.57.21 5.24-21.83	p=0,192
Tümör Boyut	3 cm ve Üzeri 3 cm altı	5 ±3.23 10 ± 3.18	4.14-35.41 9.68-35.41	p=0,528
Tümör Lokalizasyonu	İnfratentoryal Supratentoryal Her iki Lokalizasyon	8 ±5.23 10 ±5.27 6 ± 2.92	0.00-18.79 1.82-20.00 1.66-18.47	p=0,01
Lezyon Sayısı	Tek Lezyon Multipl Lezyon	12 ± 3.72 5± 1.58	4.69-19.32 1.89– 8.10	p=0,02
Ekstrakraniyal Metastaz	Yok Var	30 ± 9.57 6 ± 1.71	11.21-48.57 2.63-9.36	p=0,01
Tedavi Modalitesi	Palyatif tedavi Cerrahi Tedavi Radyoterapi Cerrahi + Radyoterapi	2 ± 0.39 20 10 ± 3.17 30 ± 14.3	1.21-2.78 - 3.78-16.21 1.97-58.02	p=0.00

Beyin metastazı sonrası sağkalıma etkisi araştırılan prognostik faktörlerin multivaryant regresyon analizinde lezyonun lokalizasyonun ve uygulanan tedavi modalitesinin toplam sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olduğu görüldü ($p=0.007$, HR:3.71; 1.44- 9.57 %95 CI). Özellikle supratentoryal lokalizasyondaki tümörlerin ve kombine tedavi uygulanan hastaların en iyi prognoza sahip olduğu görüldü (tablo 5).

Tablo 5: Prognostik Faktörlerin Univaryant ve Multivaryant Analizi

	Univaryant Analiz (p değeri)	Multivaryant Analiz		
		HR	CI 95%	p Değeri
Lezyon Sayısı	0,02	2.13	0.38-13.09	0,410
Lezyon Lokalizasyonu	0,01	0.22	0.06- 0.78	0.02
Ekstrakraniyal Metastaz Varlığı	0,01	2.20	0.57-8.48	0.256
BM Tedavi Modalitesi	0.001	3.71	1.44-9.57	0.007

Over kanseri hastalarında yapılan univaryant analizde platin sensitivitesi, lezyon lokalizasyonu ve uygulanan tedavi modalitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (tablo 6). Multivaryant regresyon analizinde lezyonun lokalizasyonun ve uygulanan tedavi modalitesinin toplam sağkalımı etkileyen bağımsız değişken olduğu görüldü. Jinekolojik kanserlerdeki sonuçlara benzer bir şekilde supratentoryal lokalizasyondaki tümörlerin ve kombine tedavi uygulanan hastaların bu gruplarda en iyi prognoza sahip olduğu görüldü.

Tablo 6: Over Kanseri Hastalarında BM Gelişimi Açısından Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

ÖZELLİKLER	Sayı (%)	Sağkalım Süresi (ay)	Univaryant (p Değeri)	Multivaryant Analiz		
				HR	CI %95	p Değeri
Yaş ≤56 >56	14 (51.8) 13 (48.2)	6 ± 1.87 17 ± 11.2	p= 0.85			
CA125 < 161.1 >161.1	12 (52.2) 11 (47.8)	8 ± 5.1 5 ± 4.2	p=0.37			
FIGO Sınıflaması Evre I Evre II Evre III Evre IV	- 1 (3.8) 22 (81.4) 4 (14.8)	- 16 14 ± 3.5 10 ± 6.5	p=0.07			
Sitoredüktif Cerrahi Rezidüel Tümör yok Rezidüel tümör var	16 (59.2) 11 (40.8)	13±9.00 10 ± 2.7	p=0.32			
Platin Sensitivite Sensitif Dirençli	18 (67.7) 9 (33.3)	33 ± 9.51 13 ± 3.21	p= 0.02	0.42	0.12-1.41	p=0.162
BM Oluşma Süresi < 27 ay >27 ay	14 (51.8) 13 (48.2)	16 ± 6.19 10 ± 2.9	p=0.26			
Ekstrakraniyal Metastaz Var Yok	16 (59.2) 11 (40.8)	32 ± 11.7 7 ± 2.00	p=0.004	0.41	0.57-8.4	p=0.41
Lezyon Sayısı Tek Multipl	11 (40.8) 16 (59.2)	17 ± 8.27 6 ± 2.00	p=0.062	2.13	0.34-7.44	p=0.41
Lezyon Boyut < 3cm ≥ 3cm	17 (63) 10 (37)	13 ± 2.74 5 ± 2.37	p= 0.523			
Lezyon Lokalizasyonu Supratentoryal İnfratentoryal Her iki Lokalizasyon	10 (37) 5 (18.5) 12 (44.5)	30 ± 15.1 12 ± 4.38 5 ± 2.59	p=0.01	0.22	0.06-0.78	p=0.02
Tedavi Modalitesi Palyatif Tedavi Cerrahi Rezeksiyon Radyoterapi Kombine Tedavi	6 (22.2) - 13 (48.1) 8 (29.6)	1 ± 1.25 - 13 ± 3.59 30 ± 14.72	p=0.00	0.146	0.03-0.59	p=0.007

Over kanseri hastalarında BM tanısı sonrası prognostik belirteçlerin platin sensitivite ve direnç durumuna göre dağılımı tablo 7’de özetlenmiştir. BM tanı anındaki CA125 seviyeleri, lezyon sayısı, boyutu, lokalizasyonu, ekstrakraniyal metastaz durumunun platin sensitif/dirençli gruplara göre dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Bevacizumab tedavisi ile platin duyarlılığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.024$) ancak Bevacizumab tedavisinin (BM oluşumundan önce, kombine olarak) prognostik faktörlere etkisi gösterilemedi (tablo 8).

Tablo 7: BM Saptanan Over Kanserli Hastalara Ait Klinik Özelliklerin Platin Sensitif ve Dirençli Hastalara Göre Dağılımı Ve İstatistiksel Analizi

Özellikler (Sayı/Yüzde)		Toplam	Platin Sensitif	Platin Direnç	p Değeri
BM Oluşma Süresi	< 27 ay	14 (51,8)	5 (18,5)	9 (33,3)	p= 0,78
	> 27 ay	13 (48,2)	4 (14,9)	9 (33,3)	
CA125 Düzeyi (IU/L)	<161.1 (IU/L)	14 (51,8)	11 (40,7)	3 (11,1)	p=0,12
	>161.1 (IU/L)	13 (48,2)	7 (25,9)	6 (22,2)	
Lezyon Sayısı	İzole	11 (40,8)	8 (29,7)	3 (11,1)	p= 0,58
	Multipl	16 (59,2)	6 (22,2)	10 (37)	
Lezyon Boyutu	< 3cm	10 (37,1)	12 (27,7)	5 (9,4)	p= 0,57
	≥ 3cm	17 (62,9)	6 (37,7)	4 (25,2)	
Lezyon Lokalizasyonu	İnfratentoryal	5 (18,5)	-	5 (18,5)	p= 0,13
	Supratentoryal	10 (37)	7 (25,9)	3 (11,1)	
	Her iki lokalizasyon	12 (44,5)	6 (22,2)	6 (22,2)	
Ekstrakraniyal Metastaz	Yok	11 (40,8)	9 (33,4)	2 (7,4)	p=0,16
	Var	16 (59,2)	7 (25,9)	9 (33,3)	
Beverizumab	Almış	10 (37)	4 (14,8)	6 (22,2)	p=0,024
	Almamış	17 (63)	14 (51,8)	3 (11,2)	

Tablo 8: BM Saptanan Over Kanserli Hastalara Ait Klinik Özelliklerin Bevacizumab Tedavisine Göre Dağılımı Ve İstatistiksel Analizi

Özellikler		Toplam Sayı (%)	Platin Bazlı Tedavi	Platin+Bevacizumab Tedavisi	p Değeri
Beyin Metastaz Oluşma Süresi	< 27 Ay	14 (51.8)	10 (37)	4 (14.8)	p= 0.34
	>27 ay	13 (48.2)	7 (25.9)	6 (22.3)	
Lezyon Sayısı	İzole	11 (40,8)	8 (29.6)	3 (11.1)	p= 0,58
	Multipl	16 (59,2)	9 (33.3)	7 (26)	
Lezyon Boyutu	< 3cm	10 (37,1)	10 (37)	7 (25.9)	p= 0,56
	≥ 3cm	17 (62,9)	7 (25.9)	3 (11.2)	
Lezyon Lokalizasyonu	İnfratentoryal	5 (18,5)	3 (11.2)	2 (7.3)	p= 0,34
	Supratentoryal	10 (37)	8 (29.6)	2 (7.3)	
	Her iki lokalizasyon	12 (44,5)	6 (22.3)	6 (22,3)	
Ekstrakraniyal Metastaz	Yok	11 (40,8)	9 (33.3)	2 (14.5)	p=0,16
	Var	16 (59,2)	8 (29.6)	8 (29.6)	
Tedavi Modalitesi	Palyatif Tedavi	6 (22.3)	4 (14.9)	2 (7.4)	p=0,15
	Cerrahi Tedavi	-	-	-	
	Radyoterapi	13 (48,1)	6 (22.2)	7 (25.9)	
	Kombine Tedavi	8 (29.6)	7 (25.9)	1 (3.7)	

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada jinekolojik orijinli kanser nedeniyle takip edilen hastalarda BM görülme sıklığı %0.6 olduğu ve orijine göre over, endometrium, serviks kanserinde sırasıyla %0.85, %0.31, %0.39 olarak bulundu. Daha nadir görülen vulva kanserinde BM sıklığı %1.1 ve uterin sarkomlarda ise %1 olarak bulundu. Primer tanıdan, BM tanısına kadar geçen en uzun medyan takip süresinin vulva ve over kanserinde, en kısa sürenin ise serviks kanserinde olduğu görüldü. Yapılan multivaryant analizde, supratentoryal lokalizasyondaki tümörlerin daha iyi prognoza sahip olduğu ve uygulanan tüm tedavi modalitelerinin palyatif tedaviye kıyasla sağkalımı arttırdığı görüldü. Bununla birlikte BM tanısı sonrasında kombine tedavi uygulanan hastaların en iyi prognoza sahipti. Beyin metastazı sonrası en uzun sağkalım süresinin over maligniteli hastalarda olduğu ayrıca platin sensitivitesi görülen over kanserli olguların dirençlilere göre daha yüksek sağkalım süresine sahip olduğu görüldü.

Son 30 yıl içerisindeki over kanseri olgularının incelendiği güncel çalışmada, BM insidansının % 1.34 (%0.49- %6.1) olduğu belirlenmiştir(43). Kato ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede ise sırasıyla endometrium ve serviks kanseri için BM insidansı %0.7 (0.2-1.2) ve %0.63 (0.2-1.2) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise over kanserinde daha düşük sıklıkta BM izlendi. Bunun nedeni olarak ise platin bazlı kemoterapinin rutin tedaviye eklenmesi ile birlikte hastaların BM oluşturacak kadar uzun sağkalım sürelerine sahip olması ve gelişen tanı yöntemleri neticesinde BM tanısı alan hastaların artması olduğu düşünülmektedir(22, 44).

Uygulanan tedavi modalitesinin hem univaryant ve hem de multivaryant analizde tedavi sonrası sağkalıma etki ettiği görüldü. Beyin metastazının tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarda, en iyi prognoz, cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi uygulanan hastalara ait olduğu gösterilmiştir(5, 38, 45, 46). Mahmoud Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi sonrası radyoterapi verilen hastaların medyan sağkalım süresinin 15 ay, sadece radyoterapi verilen hastaların medyan sağkalımı ise 2.4 ay olarak bildirilmiştir(47). Yale Üniversitesi'nde 2015 yılında yapılan çalışmada ise cerrahi sonrası radyoterapi verilen hastaların medyan sağkalım süresi 10.5 ay iken sadece radyoterapi uygulanan hastalarda 4 ay olarak bulunmuştur(24). TBRT yerine SBRT uygulamalarının hem daha az yan etkiye neden olacağını, hem de daha lezyona yönelik daha etkin bir şekilde kullanılabileceğini savunan yayınlar giderek artmaktadır(7, 41, 48, 49). Radyoterapi yöntemlerinin sağkalıma

etkisinin araştırıldığı 2022 yılında yapılan çalışmada ise, SBRT kullanılan hastalarda medyan sağkalım oranının 10.7 ay ve 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %65.3, %51.3 ve %27.7 olduğunu bildirmişlerdir(50). Bizim çalışmamızda SBRT tedavisinin tek başına kullanımın TBRT'ye göre üstünlüğü gösterildi. Bunlara ek olarak; cerrahiye uygun olmayan hastalar için iki radyoterapi yönteminin de kombine olarak kullanımının, tek başına kullanımlarına göre daha fazla sağkalım sağlayacağını bildiren güncel randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur(49, 51). Özellikle asemptomatik BM saptanan hastaların tedavi yönetiminde cerrahi yerine kombine radyoterapinin tercih edilebileceği birçok çalışmada vurgulanmıştır.

Güncel literatüre bakıldığında, tahmini sağkalım sürelerinin; over, endometrium ve serviks kanserinde sırasıyla 10.1, 6.2 ve 5 ay olduğu görülmektedir(22, 36, 43). Bu çalışmada saptanan sağkalım sürelerinin önceki çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir. Vulva kanseri ve uterin sarkomların diğer jinekolojik malignitelere göre nadir görülmesi nedeniyle daha fazla literatür bilgisine ihtiyaç vardır(13, 27, 52, 53). Bu çalışmada ise nadir jinekolojik malignitelere ait BM görülme sıklığı ve medyan sağkalım süresi elde edildi.

Primer tanı ile BM tanısı arasında geçen medyan takip süresi ile hastaların genel sağkalım süresi ilişkili bulundu. Jinekolojik kanserlerde medyan takip süresi 37.5 ay olduğu ve jinekolojik orijine göre bakıldığında over, endometrium ve serviks kanserinde sırasıyla 42, 28 ve 25 ay olduğu görüldü. Bu çalışmada beyin metastazı oluşma sürelerinin daha önceki çalışmalara göre daha uzun olduğu görüldü(8, 24, 54, 55). Primer malignite tanısı anında; genç yaşta olan, yüksek klinik performansa sahip, optimal cerrahi uygulanan, düşük grade'li, ileri evre olamayan ve platin sensitivitesi görülen hastaların, daha uzun sürede BM oluşturduğu diğer çalışmalarda gösterilmiştir(21, 22, 24). Beyin metastazına yönelik tanının klinik bazlı olarak konulması, ileri evrede tanı alarak kısa sürede ölen hastaların beyin metastazı durumunun bilinmemesi ve bu hastaların çalışmalara dahil edilememesi nedeniyle, bu interval zamanın belirlenmesinde bias görülme ihtimali artmaktadır. Ancak jinekolojik olgularda beyin metastazı riskinin düşük olması, insidental olarak saptanan lezyonların ne kadar sürede semptomatik hale geldiğinin bilinmemesi ve asemptomatik lezyona yönelik tedavinin sağkalıma etkisi henüz gösterilememiş olması nedeniyle hastaların BM açısından rutin taramasının uygun olmayacağı bildirilmiştir(19, 56) Bu çalışmada jinekolojik kanser nedeniyle takip edilen hastalara klinik bazlı ön tanı sonrasında uygulanan ileri tetkik

sonucunda BM teşhisi konuldu. Diğer çalışmalarda da klinik bazlı taramanın tercih edildiği görülmektedir(57).

Ekstrakraniyal metastaz olmayan, tek lezyona sahip ve supratentoryal lokalizasyonda tümörü bulunan hastaların univaryant analizde daha iyi prognoza sahip olduğu tespit edildi ancak lezyon boyutunun BM sonrası prognozla ilişkisi anlamlı değildi. Prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok çalışmada; ekstrakraniyal metastaz durumunun ve lezyonun morfolojik özelliklerinin, optimal tedaviyi belirlemek için mutlaka değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır(41, 46, 56). 2021 yılına kadar olan jinekolojik olguların değerlendirildiği literatür çalışmasında ise lezyon sayısının (tek/multipl) ve uygulanan tedavi modalitesinin BM sonrası sağkalımı belirleyen en önemli 2 prognostik faktör olduğunu bildirilmiştir(58). Bu çalışmada ise lezyon sayısı, lokalizasyonu, ekstrakraniyal metastaz durumu ve uygulanan tedavi modalitesinin univaryant analizde sağkalımla ilişkisi bulundu ancak multivaryant regresyon analizde ise supratentoryal lokalizasyonda bulunan tümörlerin ve kombine tedavinin sağkalımı tek başına etkileyen bağımsız faktör olduğu görüldü.

Over kanseri hastalarında platin sensitif hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu istatistiksel olarak teyit edildi ancak platin sensitif ve dirençli hastalara göre prognostik faktörlerin dağılımı incelendiğinde sadece Bevacizumab tedavisinin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak Bevacizumab tedavisinin BM prognostik faktörlerine olan etkisi gösterilemedi. Beyin metastazı saptanan 74 over kanserli hastanın dahil edildiği Almanya merkezli multisentrik çalışmada, platin sensitif hastaların hem genel hem de BM tanısı sonrası sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu tespit edilmiş ancak prognozla ilişkisinin henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(29). İtalya merkezli diğer bir multisentrik çalışmada (MITO 19) ise platin dirençli hastalarda sensitif olanlara göre multipl lezyonun ve ekstrakraniyal metastazın daha çok görüldüğü bildirilmiş ve bu durumun kötü prognozla ilişkisi istatistiksel olarak doğrulanmıştır(59). Bu çalışmalara ek olarak, birçok güncel yayında over kanseri olgularında platin rechallange tedavisine uygunluğu belirlemek amacıyla, platin sensitivitesinin mutlaka gözden geçirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır(46, 59). Bevacizumab tedavisinin over kanseri tedavisinde sağkalımı arttırdığı bilinmektedir ancak BM gelişimi ile ilişkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Tüm metastatik beyin tümörlerinde kullanımına dair birkaç adet

randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır fakat direk olarak sağkalıma etkisi gösterilememiştir(60, 61)

Jinekolojik orijine göre kanser histolojilerine bakıldığında over kanserli hastaların %92.6'sında seröz epitelyal, endometrium kanserli hastaların %50'sinde endometrioid adenokarsinom ve %37.5'inde ise seröz epitelyal, serviks kanserli hastaların ise %71.4'ünde skuamöz hücreli karsinom bulundu. Ulusal Kanser veritabanındaki (NCDB) hastaların dahil edildiği çalışmada ise primer kansere ait histolojilerin BM sonrası sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir(36). Histolojik tip ile BM gelişimi arasındaki ilişkiyi ve tanı sonrası sağkalıma etkisini değerlendirmek için daha fazla hasta sayısı içeren, çok merkezli çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(24, 62, 63).

Çalışmayı kısıtlayıcı bazı durumlar mevcuttu. İlk olarak jinekolojik orijinli kanserlerde BM olgularının nadir görülmesi nedeniyle vaka sayısının az olması ve bundan dolayı daha nadir görülen jinekolojik kanserler ve/veya histolojilerin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir. Kullanımı yaygınlaşan SBRT tedavisinin de yeterli sayı olmamasından dolayı medyan sağkalım bilgisine ulaşılammamıştır. Diğer bir kısıtlayıcı neden ise çalışmanın tek merkezli bir çalışma olmasından dolayı toplumdaki sıklığın tam olarak ifade edilememiş olmasıdır. Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı hasta seçiminin yanlış yansıtılmış olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada jinekolojik orijinli kanserlerden gelişen beyin metastazı olgularının özellikleri tek merkezli ve retrospektif olarak incelenmiş olup, vulva ve sarkom gibi daha nadir görülen jinelokolojik kanserlerin insidans ve sağkalım bilgileri için de literatüre katkıda bulunuldu. Uygulanan tüm tedavi modalitelerinin sağkalımı arttırdığı görüldü. Ekstrakraniyal metastazı olmayan, tek lezyona sahip hastalarda cerrahi sonrası rezeksiyon sonrası radyoterapi uygulamasının en iyi prognozla ilişkili olduğu ve multipl lezyonu bulunan hastalarda ise SBRT'nin daha yüksek sağkalımla ilişkili olduğu gösterildi. Bu sonuçlar doğrultusunda kombine tedavide de SBRT kullanımının yaygınlaşacağı ve daha iyi sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir. Beyin metastazı tanısı sonrasında uygun tedaviyi belirlenirken; lezyon sayısının, lokalizasyonun, ekstrakraniyal metastaz varlığının ve over kanseri hastalarında platin sensitivitesinin mutlaka birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Olguların erken teşhisi, prognostik faktörlerin doğru şekilde değerlendirilmesi ve hastaya uygun tedavi verilmesiyle sağkalım süresinin artacağı beklenmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *Journal of neuro-oncology*. 2009;92(3):275-82.
2. Kato MK, Tanase Y, Uno M, Ishikawa M, Kato T. Brain metastases from uterine cervical and endometrial cancer. *Cancers*. 2021;13(3):519.
3. Gynecology EAo, Obstetrics. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: Elsevier; 1990.
4. Gien LT, Kwon JS, D'Souza DP, Radwan JS, Hammond JA, Sugimoto AK, et al. Brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecologic Oncology*. 2004;93(2):524-8.
5. Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, et al. Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurologia medico-chirurgica*. 2008;48(2):57-63.
6. Kastiris E, Efstathiou E, Gika D, Bozas G, Koutsoukou V, Papadimitriou C, et al. Brain metastases as isolated site of relapse in patients with epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(3).
7. Shiohara S, Ohara M, Itoh K, Shiozawa T, Konishi I. Successful treatment with stereotactic radiosurgery for brain metastases of endometrial carcinoma: a case report and review of the literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003;13(1).
8. Pakneshan S, Safarpour D, Tavassoli F, Jabbari B. Brain metastasis from ovarian cancer: a systematic review. *Journal of neuro-oncology*. 2014;119(1):1-6.
9. Chura J, Shukla K, Argenta P. Brain metastasis from cervical carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2007;17(1).
10. Ratner ES, Toy E, O'Malley DM, Mcalpine J, Rutherford TJ, Azodi M, et al. Brain metastases in epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2009;19(5).
11. Piura E, Piura B. Brain metastases from ovarian carcinoma. *International Scholarly Research Notices*. 2011;2011.
12. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecologic oncology*. 1996;62(1):25-32.
13. Yamada S, Yamada SM, Nakaguchi H, Murakami M, Hoya K, Matsuno A. A case of multiple brain metastases of uterine leiomyosarcoma with a literature review. *Surgical oncology*. 2011;20(4):e127-e31.
14. Stasenکو M, Cybulska P, Feit N, Makker V, Konner J, O'Cearbhaill RE, et al. Brain metastasis in epithelial ovarian cancer by BRCA1/2 mutation status. *Gynecologic oncology*. 2019;154(1):144-9.

15. Simsek SY, Guler OC, Durdag GD, Sari SY, Gultekin M, Yildiz F, et al. The clinical outcomes of ovarian cancer in patients with brain metastasis. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2021;42(5):881-6.
16. Kaminsky-Forrett MC, Weber B, Conroy T, Spaeth D. Brain metastases from epithelial ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2000;10(5):366-71.
17. CHEN YL, CHENG WF, HSIEH CY, CHEN CA. Brain metastasis as a late manifestation of ovarian carcinoma. *European Journal of Cancer Care*. 2011;20(1):44-9.
18. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurologic clinics*. 2003;21(1):1-23.
19. Derks SH, van der Veldt AA, Smits M. Brain metastases: the role of clinical imaging. *The British journal of radiology*. 2022;95(1130):20210944.
20. Soffietti R, Rudà R, Mutani R. Management of brain metastases. *Journal of neurology*. 2002;249(10):1357-69.
21. Cohen ZR, Suki D, Weinberg JS, Marmor E, Lang FF, Gershenson DM, et al. Brain metastases in patients with ovarian carcinoma: prognostic factors and outcome. *Journal of neuro-oncology*. 2004;66(3):313-25.
22. Nasu K, Satoh T, Nishio S, Nagai Y, Ito K, Otsuki T, et al. Clinicopathologic features of brain metastases from gynecologic malignancies: a retrospective study of 139 cases (KCOG-G1001s trial). *Gynecologic Oncology*. 2013;128(2):198-203.
23. Gilani MA, Williams NL, Giordano C, Rosenblum N, Shi W, Anne P, et al. Brain metastases in patients with gynecologic cancers: a single institution experience and review of the literature. *Open journal of obstetrics and gynecology*. 2016;6(9):544.
24. Gressel GM, Lundsberg LS, Altwerger G, Katchi T, Azodi M, Schwartz PE, et al. Factors predictive of improved survival in patients with brain metastases from gynecologic cancer: a single institution retrospective study of 47 cases and review of the literature. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015;25(9).
25. Matsunaga S, Shuto T, Sato M. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from gynecologic cancer. *World Neurosurgery*. 2016;89:455-63.
26. Ogino A, Hirai T, Serizawa T, Yoshino A. Gamma knife surgery for brain metastases from uterine malignant tumor. *World Neurosurgery*. 2020;139:e363-e72.
27. Dursun P, Ayhan A, Tarhan NC, Coban G, Kuscu E. Cerebellar metastasis in squamous cell vulvar carcinoma. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;279(1):69-71.
28. Jaeger A, Biermann M, Prieske K, Grimm D, Grottke A, Salamon J, et al. Cerebral metastasis in recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: case report and review of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;301(2):327-32.
29. Sehoul J, Pietzner K, Harter P, Münstedt K, Mahner S, Hasenburger A, et al. Prognostic role of platinum sensitivity in patients with brain metastases from ovarian cancer: results of a German multicenter study. *Annals of Oncology*. 2010;21(11):2201-5.
30. Kim YZ, Kwon JH, Lim S. A clinical analysis of brain metastasis in gynecologic cancer: a retrospective multi-institute analysis. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(1):66-73.
31. Teke F, Tunc SY, Teke M, Turan Y, Urakci Z, Eren B, et al. The Impact of the Stage and Tumor Size on Rare Brain Metastasis of Cervical Cancer. *Turkish Neurosurgery*. 2016;26(6):818-23.
32. Kim SB, Hwang K, Joo J-D, Han JH, Kim YB, Kim C-Y. Outcomes in 20 gynecologic cancer patient with brain metastasis: a single institution retrospective study. *Brain tumor research and treatment*. 2017;5(2):87-93.
33. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-26.
34. Growdon W, Lopez-Varela E, Littell R, Oliva E, Seiden M, Krasner C, et al. Extent of extracranial disease is a powerful predictor of survival in patients with brain metastases from gynecological cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2008;18(2).
35. Kawana K, Yoshikawa H, Yokota H, Onda T, Nakagawa K, Tsutsumi O, et al. Successful treatment of brain metastases from ovarian cancer using gamma-knife radiosurgery. *Gynecologic oncology*. 1997;65(2):357-9.

36. Nasioudis D, Persaud A, Taunk NK, Latif NA. Brain metastases from gynecologic malignancies: prevalence and management. *American Journal of Clinical Oncology*. 2020;43(6):418-21.
37. Divine LM, Kizer NT, Hagemann AR, Pittman ME, Chen L, Powell MA, et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with gynecologic malignancies metastatic to the brain. *Gynecologic oncology*. 2016;142(1):76-82.
38. Chura JC, Marushin R, Boyd A, Ghebre R, Geller MA, Argenta PA. Multimodal therapy improves survival in patients with CNS metastasis from uterine cancer: a retrospective analysis and literature review. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1):79-85.
39. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2009;10(11):1037-44.
40. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, Sanghavi SN, Chappell R, Buatti JM, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002;53(3):519-26.
41. Monaco III E, Kondziolka D, Mongia S, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Management of brain metastases from ovarian and endometrial carcinoma with stereotactic radiosurgery. *Cancer*. 2008;113(9):2610-4.
42. Ewend MG, Morris DE, Carey LA, Ladha AM, Brem S. Guidelines for the initial management of metastatic brain tumors: role of surgery, radiosurgery, and radiation therapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2008;6(5):505-14.
43. Borella F, Bertero L, Morrone A, Gambella A, Bovetti M, Cosma S, et al. Brain metastases from ovarian cancer: current evidence in diagnosis, treatment, and prognosis. *Cancers*. 2020;12(8):2156.
44. Kolomainen DF, Larkin JM, Badran M, A'Hern RP, King DM, Fisher C, et al. Epithelial ovarian cancer metastasizing to the brain: a late manifestation of the disease with an increasing incidence. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(4):982-6.
45. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(8):494-500.
46. Kim T-J, Song S, Kim C, Kim W, Choi C, Lee J-H, et al. Prognostic factors associated with brain metastases from epithelial ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2007;17(6).
47. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Barnett GH, Webster KD, Belinson JL, Kennedy AW. The effect of radiation therapy on brain metastases from endometrial carcinoma: a retrospective study. *Gynecologic oncology*. 2001;83(2):305-9.
48. Gadducci A, Tana R, Teti G, Fanucchi A, Pasqualetti F, Cionini L, et al. Brain recurrences in patients with ovarian cancer: report of 12 cases and review of the literature. *Anticancer research*. 2007;27(6C):4403-9.
49. Lee Y-K, Park N-H, Kim JW, Song Y-S, Kang S-B, Lee H-P. Gamma-knife radiosurgery as an optimal treatment modality for brain metastases from epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2008;108(3):505-9.
50. Meixner E, Eichkorn T, Erdem S, König L, Lang K, Lischalk JW, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from pelvic gynecological malignancies: oncologic outcomes, validation of prognostic scores, and dosimetric evaluation. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022;32(2).
51. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1999;45(2):427-34.
52. Ognerubov NA, Antipova TS, Kamneva NA. Vulvar cancer: brain metastases. *Clinical observation. Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):130-3.

53. Isobe N, Oki S, Sumida M, Kanou Y, Nabika S, Watanabe Y, et al. Metastatic Leiomyosarcoma of the Brain Manifesting as Multiple Hemorrhages—Case Report—. *Neurologia medico-chirurgica*. 2005;45(1):44-8.
54. Fetcko K, Gondim DD, Bonnin JM, Dey M. Cervical cancer metastasis to the brain: a case report and review of literature. *Surgical neurology international*. 2017;8.
55. Bhambhvani HP, Zhou O, Cattle C, Taiwo R, Diver E, Gephart MH. Brain metastases from endometrial cancer: clinical characteristics, outcomes, and review of the literature. *World Neurosurgery*. 2021;147:e32-e9.
56. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology*. 2010;96(1):17-32.
57. Deng K, Yang C, Tan Q, Song W, Lu M, Zhao W, et al. Sites of distant metastases and overall survival in ovarian cancer: A study of 1481 patients. *Gynecologic oncology*. 2018;150(3):460-5.
58. Karpathiou G, Camy F, Chauleur C, Dridi M, Dal Col P, Peoc'h M. Brain Metastases from Gynecologic Malignancies. *Medicina*. 2022;58(4):548.
59. Marchetti C, Ferrandina G, Cormio G, Gambino A, Cecere S, Lorusso D, et al. Brain metastases in patients with EOC: Clinico-pathological and prognostic factors. A multicentric retrospective analysis from the MITO group (MITO 19). *Gynecologic oncology*. 2016;143(3):532-8.
60. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(31):5255-61.
61. Berghoff AS, Breckwoldt MO, Riedemann L, Karimian-Jazi K, Loew S, Schlieter F, et al. Bevacizumab-based treatment as salvage therapy in patients with recurrent symptomatic brain metastases. *Neuro-Oncology Advances*. 2020;2(1):vdad038.
62. Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2004;52(3):199-215.
63. Uccella S, Morris JM, Multinu F, Cliby WA, Podratz KC, Gostout BS, et al. Primary brain metastases of endometrial cancer: a report of 18 cases and review of the literature. *Gynecologic oncology*. 2016;142(1):70-5.