



Metastatik Beyin Tümörlerinin Mikrocerrahi Yönetiminde Sodyum Fluorescein Boyamanın Cerrahi Sonuçlara Etkileri

The Effects of Sodium Fluorescein Dyeing of Metastatic Brain Tumors on Surgical Outcomes under Microsurgical Operation

© Tamer TUNÇKALE, © Tezcan ÇALIŞKAN

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Beyin tümörleri içerisinde en sık görülen grup olan metastazların mikrocerrahi ile çıkartılmasında yardımcı bir teknik olan tümör boyamanın cerrahi sonuçlarımıza yansımaları araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Metastatik beyin tümörü nedeni ile mikrocerrahi yöntem ile beyaz ışık altında opere edilen 21 hasta ve sodyum fluorescein (FL) boyama kullanılan 27 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Her iki grubun gross total rezeksiyon (GTR) oranları, cerrahi süreleri, kan kaybı miktarları, hastanede kalış süreleri karşılaştırıldı. FL kullanılan grupta boyamanın cerrahiye yaptığı katkı değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 48 hasta alındı. Hastaların medyan yaşı 61,5 (minimum: 20 maksimum: 80) yıl, ortalama yaşı 59,1±11,8 yıl idi. FL kullanılmayan ve kullanılan gruplarda cinsiyet, yaş, tümör büyüklüğü, GTR oranları ve cerrahi süre açısından fark yoktu. FL kullanılan grupta kan kaybı miktarları ve hastanede kalış süresi belirgin şekilde azdı. FL kullanılan grupta yirmi beş hastada (%92,5) FL sarı röfle vererek cerrahiye katkı sağlamıştır.

Sonuç: Metastatik beyin tümörlerinin cerrahisinde FL boyama kan kaybını ve cerrahi süreleri azaltmakta, tümör glial doku ayrımında cerraha yardımcı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sodyum fluorescein, mikrocerrahi, metastatik beyin tümörleri

ABSTRACT

Aim: We investigated the reflection of tumor dyeing (staining), an auxiliary technique for the resection of metastases, which are the most prevalent group among brain tumors, via microsurgery.

Materials and Methods: Twenty one patients, who were operated under surgical white light, and 27 patients who were operated via sodium fluorescein (FL) dyeing (staining) due to metastatic brain tumors were evaluated retrospectively. The gross total resection (GTR) rates, surgical time, amount of blood loss, and the duration of hospital stay for both groups were compared. The contribution of FL dyeing (staining) to surgery was evaluated for the group with FL dyeing (staining).

Results: The study comprised of 48 patients in total. The median age of patients was 61.5 years (minimum: 20, maximum: 80), the average age was 59.1±11.8 years. There was no difference between the group with FL dyeing and the one without dyeing in terms of gender, age, tumor size, GTR rates and surgical time. Blood loss and duration of hospital stay in the FL used group was significantly less. In the group with FL dyeing (staining) (92.5%), this method contributed to the surgery by giving yellow highlights.

Conclusion: It has been found out that in the surgery of metastatic brain tumors, FL dyeing decreases the blood loss, shortens the surgical time, and aids in the differentiation of tumor glial tissue.

Keywords: Sodium fluorescein, microsurgery, metastatic brain tumors

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tamer TUNÇKALE, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Tel.: +90 505 373 71 03 **E-posta:** ttunc kale@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4534-0864

Geliş tarihi/Received: 07.03.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.04.2021

GİRİŞ

Serebral metastazlar tüm beyin tümörleri içerisinde en sık görülen lezyonlardır ve primer glial kitlelere göre daha fazla görülürler¹. Bilinen kanseri olan hastaların %20-40'ında serebral metastaz görülebilen bu hastaların yaklaşık %70'i semptomatiktir². Son yıllarda primer hastalığın tedavisindeki başarılar sonucunda uzayan yaşam süreleri, görüntüleme yöntemlerine erişebilirlik ve bu yöntemlerin tekniklerindeki gelişmeler beyin metastazı görülme sıklığının artmasına neden olmuştur³. Beyin metastazı olan birçok hastada beklenen yaşam süreleri aylarla ifade edilirken son dönemde sırasıyla cerrahi, tüm beyin radyoterapi ve kemoterapi tedavi algoritmasının toplam sağkalımı en fazla artıran tedavi şekli olduğu bilinmektedir^{4,5}. Bu hastalarda tedavinin ilk ayağı olan cerrahide amaç total rezeksiyondur⁶. Rezeksiyon miktarı ne kadar fazla olursa lokal nüks görülme ihtimali o kadar azalır⁷. Son dönemde beyin tümörlerinde cerrahi güvenliği ve rezeksiyon miktarını artırmak amaçlı navigasyon sistemleri, beyin haritalaması, florescein (FL) boyama, intraoperatif ultrason ve manyetik rezonans (MR) gibi birçok yöntem kullanılmaktadır^{8,9}. FL tuzu olan sodyum FL uzun zamandır göz anjiyolarında güvenle kullanılmış, suda çözünabilen organik bir boyadır ve kan beyin bariyerinin bozulduğu alanlarda birikir¹⁰. Beyin tümörleri bulundukları yerlerde kan beyin bariyerini bozarak kontrast tutulumuna neden olurlar. FL, kontrast tutan sahalarda tümör glial doku ayrımını yapmak için uzun yıllar 15-20 mg/kg gibi yüksek dozlarda çıplak gözle ya da beyaz ışık veren standart cerrahi mikroskoplarda kullanılmıştır¹¹. Yakın zamanda cerrahi mikroskoplara takılan 560 nm dalga boyunda FL'ye sarı röfle kazandıran filtreler sayesinde 3-4 mg/kg gibi düşük dozlarda kullanılarak anafilaksiye varan yan etkilerinden kaçınılmıştır¹². Beyin metastazlarında FL kullanımının rezeksiyon miktarını artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur^{13,14}. Biz de cerrahisinde 560 nm filtreli mikroskop ile FL boyama kullandığımız ve kullanmadığımız beyin metastazlı hastalardaki sonuçları, cerrahi farkları ve tecrübemizi sunacağız.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde metastatik beyin tümörü nedeni ile iki cerrah tarafından 2015-2016 yıllarında beyaz ışık altında ameliyat edilen 21 hasta (grup 1) ve 2017-2019 yılları arasında FL boyaması yapılarak ameliyat edilen 27 hasta (grup 2) retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya MR görüntülerinde belirgin kontrast tutulumu izlenen, 34-75 yaş arası, cerrahi uyguladığımız metastatik beyin tümörü tanısı almış hastalar dahil edildi. MR görüntülerde kontrast tutulumu olmayan, kontrast verilmesi kontrendike olan olgular çalışma dışında tutuldu.

Bütün hastalar genel anestezi altında ameliyat edildi. Grup 1 hastalar standart cerrahi mikroskop ile beyaz ışık altında

ameliyat edildi. Grup 2 hastalarda anestezi indüksiyonunu takiben deri insizyonundan önce santral kateterden 3 mg/kg FL %10 bolus olarak verildi. Hastaların cerrahisinde FL560 florescein modülü olan Leica M530 OHX (Wetzlar and Mannheim, Almanya) marka mikroskop kullanıldı. Tümör dokusu etrafındaki beyaz ışık altında ayrımı net yapılamayan FL560 altında sarı röfle veren kısımlar eksize edildi. Cerrahi sonrasında birinci ayda çekilen kontrastlı kontrol beyin MR'ları open source software (Sectra UniView, <https://medical.sectra.com/product/sectra-uniview>) ile değerlendirilerek rezidü tümör hacimleri hesaplandı. Postoperatif MR görüntülerinde kontrast tutulumu izlenmeyen hastalar gross total rezeksiyon (GTR) olarak değerlendirilirken kontrast tutulumu olanlar subtotal rezeksiyon olarak değerlendirildi. Hasta dosyalarından hastanede kalış süresi, cerrahi süreleri ve kan kayıp miktarları kayıt altına alındı. Ameliyat notları ve ameliyat videoları incelenerek NA-FL'nin cerrahiye yardımı değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 (SPSS Inc., Şikago, IL, ABD) istatistik bilgisayar programına girilerek analiz edildi. NA-FL kullanan grup ile kullanmayan grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için ki-kare testi (uygun değilse Fisher's Exact test) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, normal dağılımları olanlar için bağımsız örneklem t testi, normal dağılımı olmayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu ve tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda 48 hasta alındı. Hastaların medyan yaşı 61,5 yıl (minimum: 20, maksimum: 80), ortalama yaşı 59,1±11,8 yıl idi. Grup 1'de 21 hasta (kadın=9 ve erkek=12) NA-FL kullanılmadan opere edilmiş olup, grup 2'de 27 hasta (kadın=11 ve erkek=16) NA-FL kullanılarak opere edildi. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p=0,883). Hastaların operasyon öncesi yapılan kontrastlı beyin MR görüntülerinde saptanan ortalama tümör hacimlerine bakıldığında grup 1'de 13,7±11,4 cm³, grup 2'de 13,3±13,3 cm³ olduğu görüldü ve bu açıdan her iki grup benzerdi (p=0,540). Cerrahi sırasında kan kaybına bakıldığında grup 1'de ortalama 434,3 cc kanama mevcut olup, grup 2'de bu ortalama 320,4 cc idi. Grup 2'deki bu kanama miktarı grup 1'e göre anlamlı derecede azdı (p=0,001). Grup 1'de cerrahi süresi 275,7±62,8 dakika iken grup 2'de bu süre 272,0±60,7 dakika olup, her iki grup cerrahi süreleri açısından benzerdi (p=0,837). Operasyon sonrasında yapılan kontrol MR görüntüler incelendiğinde grup 2'de GTR oranı %92,6 iken grup 1'de bu oran %71,4 idi (p=0,059) (Şekil 1). Grup 2'de hastanede kalış süresi ortalama 9,6±5,2 iken bu süre grup 1'de 13,5±7,3 olup, grup 2'ye göre anlamlı derecede uzundu (p=0,013). Her

iki grubun demografik verileri ve sonuçlar Tablo 1'de, primer odak tipleri Tablo 2 ve Tablo 3'te özetlenmiştir. Grup 2'de FL, malign melanom ve kistik AC adenokarsinomu olan iki hastada yararlı görülmemiştir. Yirmi beş hastada (%92,5) ise FL açık sarı rölle vererek cerrahiye katkı sağlamıştır (Şekil 2). FL kullanılan hastalardan hiçbirisinde komplikasyon görülmemiştir.

TARTIŞMA

Metastatik beyin tümörü olan bir hastanın primer tümörü hangi organdan olursa olsun beklenen yaşam süreleri genellikle oldukça kısadır. Hastanın aktif fiziksel aktiviteye sahip olması, soliter metastatik kitle varlığı, sistemik metastaz bulgularının olmaması ve genç yaş (<60-65 yaş) genellikle iyi prognozla beraberdir^{15,16}. Bunlara ek olarak total rezeksiyon ve hastanın mini-mental testinin yani hafıza ve bilişsel fonksiyonlarının iyi

olması da iyi prognozla ilişkilidir^{13,17}. Beyin tümörü cerrahisinde cerrah bu prognostik faktörlerin değişmemesini sağlamalıdır. Yapılacak cerrahide hedef total rezeksiyon olmalı, ancak hastanın motor, bellek ve bilişsel fonksiyonları etkilenmemelidir. Bu amaç doğrultusunda son yıllarda intraoperatif ultrason, intraoperatif MR, navigasyon, beyin haritalandırması gibi yardımcı teknikler kullanılmaya başlanmıştır⁸. Son yıllarda 5-ALA, FL ve indocyanine green gibi maddelerin kullanılmasıyla yapılan tümör boyama teknikleri ise glial doku tümör ayrımını yapmakta umut ışığı olmuştur. Beyin tümörleri cerrahisinde

Tablo 2. Grup 1 (non-FL) hastaların primer tümör dağılımı

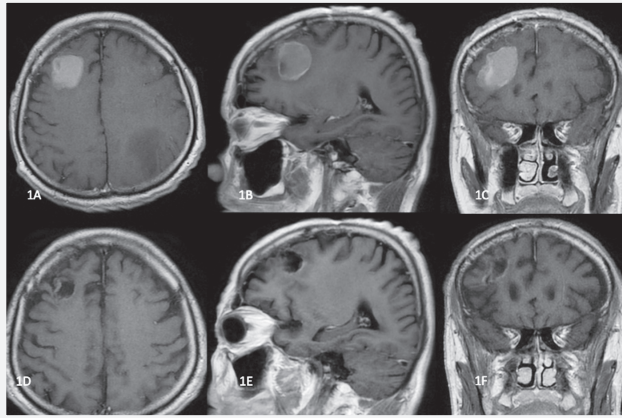
Kanser türü	Sıklık	Yüzde (%)
AC ca adenokarsinom	10	47,6
AC ca skuamöz hücreli karsinom	3	14,3
AC ca küçük hücreli karsinom	1	4,8
Ewing sarkomu	1	4,8
Kolon ca	1	4,8
Meme ca	4	19,0
Rektum ca	1	4,8
Toplam	21	100,0

Ca: Karsinom, FL: Fluorescein

Tablo 3. Grup 2 (FL) hastaların primer tümör dağılımı

Kanser türü	Sıklık	Yüzde (%)
AC ca adenokarsinom	14	51,9
AC ca skuamöz hücreli karsinom	1	3,7
AC ca küçük hücreli karsinom	4	14,8
Berrak hücreli karsinom	1	3,7
Malign melanom	1	3,7
Meme ca	5	18,5
Rektum ca	1	3,7
Toplam	27	100,0

Ca: Karsinom, FL: Fluorescein



Şekil 1. Cerrahisinde fluorescein kullanılan, AC karsinom tanısı olan 62 yaşında erkek hastanın sağ frontal metastatik kitlesinin preoperatif ve birinci ay postoperatif kontrastlı görüntüleri; (1A) Preop T1W aksiyal kesit, (1B) Preop T1W sagittal kesit, (1C) Preop T1W koronal kesit, (1D) Postop T1W aksiyal kesit, (1E) Postop T1W sagittal kesit, (1F): Postop T1W koronal kesit

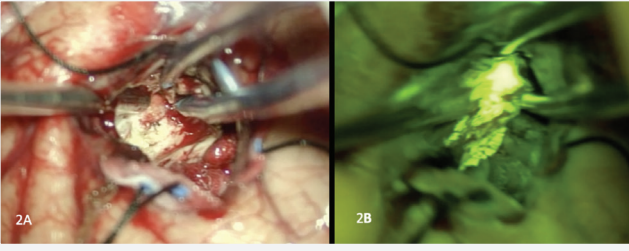
Tablo 1. Sodyum fluorescein kullanılan ve kullanılmayan hastaların demografik özellikleri ve cerrahi sonuçları

Ortalama±SD/n		Grup 1 (non-FL)		Grup 2 (FL)		
		Medyan	Ortalama±SD/n	Medyan	p değeri	
Yaş		56,8±14,1	59,0	61,0±9,5	63,0	0,220 ^t
Cinsiyet	Kadın	9 (%42,9)		11 (%40,7)		0,883 ^{x2}
	Erkek	12 (%57,1)		16 (59,3)		
GTR	Var	15 (%71,4)		25 (92,6)		0,059 ^f
	Yok	6 (%28,6)		2 (7,4)		
Kanama miktarı (cc)		434,3±147,8	440,0	320,4±73,7	320,0	0,001 ^t
Cerrahi süre (dk)		275,7±62,8	280,0	272,0±60,7	255,0	0,837 ^t
Tm hacmi (cm ³)		13,7±11,4	12,0	13,3±13,3	9,9	0,540 ^m
Hastanede kalış süresi (gün)		13,5±7,3	13,0	9,6±5,2	8,0	0,013 ^m

SD: Standart deviasyon, FL: Fluorescein, GTR: Gross total rezeksiyon, dk: Dakika.

^tt-test, ^{x2}ki-kare testi, ^fFisher's Exact test, ^mMann-Whitney U testi.

*İstatistiksel anlamlılığı olan değerler koyu olarak işaretlendi.



Şekil 2. Şekil 1'de preop ve postop görüntüleri verilen hastanın intraoperatif görüntüsü; (2A) beyaz ışık altında kortikal insizyonu takiben tümör içi görüntü, (2B) FL560 filtresi altında tümör dokusunun parlak sarı röfle verdiği görülüyor

yüksek doz (15-20 mg/kg) FL uzun yıllardır rezeksiyon miktarını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Son dönemde cerrahi mikroskoplara takılan 560 nm'de FL ile sarı röfle verdiren özel filtreler sayesinde 3-4 mg/kg dozlarda daha güvenli ve daha net görüntüler elde edilmektedir^{18,19}. Bu sayede kontrast tutan hem primer glial hemde metastatik kitlelerde GTR oranları artmıştır^{18,20}.

Schebesch ve ark.¹⁴ sarı 560 filtresi ile düşük doz FL kullandıkları 30 hastalı serilerinde, FL'nin 27 hastada parlak röfle verdiğini ve cerrahide yarar sağladığını, %83,3'lük GTR oranları olduğunu bildirmişlerdir. Schebesch ve ark.¹⁴ AC adenokarsinomlu iki hasta ve bir malign melanom hastasında FL'nin yararlı olmadığını görmüşlerdir.

Yine Hamamcıoğlu ve ark.²⁰ 23 primer glial tümör, 7 metastatik kitleli serilerinde düşük dereceli bir adet glial kitle dışında tüm hastalarında FL'nin faydalı olduğunu bildirmişlerdir. Okuda ve ark.²¹ ise FL kullandıkları metastatik beyin tümörü olan 36 hastada GTR oranını %86,1, lokal rekürrens oranını %19,4 olarak vermişlerdir. Bizim serimizde de her ne kadar iki grup arasında istatistiksel anlamlılık olmasa da GTR oranlarına baktığımız zaman beyaz ışıktaki %71,4 iken FL kullanılanlarda %92,6 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Daha büyük serilerde GTR oranlarının karşılaştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Metastatik beyin tümörlerinde GTR'nin FL ile bu kadar artması özellikle debulking ile loj içi temizlendikten sonra filtreye geçiş yapılarak duvarlarda sarı röfle veren alanların rezeksiyonu ile açıklanabilir. Bir kistik AC adenokarsinomu ve bir malign melanom metastazı olan iki olguda FL yararlı bulunmamıştır. Geriye dönük bakıldığında AC adenokarsinomu olan hastada preoperatif MR görüntülerinde kist etrafında çok zayıf ince kenarlı kontrast tutulumu olduğu izlenmiştir. FL tutulumu bozulmuş kan beyin bariyeri ve yoğun kontrast tutulumu ile orantılıdır²². Özellikle kistik kitlelerde cidarsal ince bir kontrast tutulumu olmaktadır, bu hastalarda FL etkinliği daha büyük serilerde değerlendirilmelidir. Malign melanom metastazı olan hastada ise FL tutulumu gözlenmemiştir, ancak siyah, gri renkte olan tümör kolaylıkla beyin dokusundan ayrılabilmiştir.

Literatürde henüz FL ile uygulanan cerrahilerde kanama miktarı, cerrahi süreler, hastanede kalış süreleri ile ilgili bir yayın yoktur. Bizim serimizde FL kullanılan grupta kan kaybı diğer gruba göre belirgin azdır ($p=0,001$) (Tablo 1). Bunun nedeninin cerrahın tümör içinde ya da dışındayken tümör ya da nöral doku ayrımını yaptığı için daha kontrollü ve kararlı hareket etmesi olduğunu düşünüyoruz. Yine FL kullanılan grupta nöral doku hasarının en aza indirilmesi ile postoperatif dönemde hastalar daha hızlı bir şekilde hastaneden taburcu edilebilmiştir ($p=0,013$) (Tablo 1). Hastaların kanama miktarının az olması cerrahi sırasında beyin perfüzyonunun korunmasına neden olmaktadır. Hem beyin perfüzyonunun korunması hem de glial dokuya zarar vermeden motor ve bilişsel yetilerinin korunması hastaların daha hızlı bir şekilde normal hayatlarına dönmelerine neden olmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Metastatik beyin tümörleri serimizde en fazla görülen AC Ca metastazlarının cerrahisinde FL kullanımının etkin bir yöntem olduğunu söylemek yerinde olacak iken, nadir görülen metastatik kitlelerde ve kistik metastazlarda bu çıkarım için daha fazla olguda değerlendirme yapmak gerekmektedir.

SONUÇ

Son dönemde ağırlıklı olarak yüksek grade'li glial kitlelerin cerrahisinde kullanılan FL, kontrast tutan metastatik beyin tümörlerinin cerrahisinde de son derece yararlıdır. Tümör glial doku sınırının ayrılmasında cerraha yol gösterici olarak GTR oranlarını artırmakta, kan kaybını ve hastanede kalış süresini azaltmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: E-39550, tarih: 28.07.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.T., T.Ç., Konsept: T.T., Dizayn: T.T., Veri Toplama veya İşleme: T.T., T.Ç., Analiz veya Yorumlama: T.T., Literatür Arama: T.T., T.Ç., Yazan: T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Arnold SM, Patchell RA. Diagnosis and management of brain metastases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001;15:1085-107.
2. Soffietti R, Rudà R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol*. 2002;249:1357-69.
3. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75:5-14.
4. 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. *N Engl J Med*. 1990 ;322:494-500.
5. MacGee EE. Surgical treatment of cerebral metastases from lung cancer. The effect on quality and duration of survival. *J Neurosurg*. 1971;35:416-20.
6. Narita Y, Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol*. 2009;14:275-80.
7. Olesrud IC, Schulz MK, Marcovic L, Kristensen BW, Pedersen CB, Kristiansen C, et al. Early postoperative MRI after resection of brain metastases—complete tumour resection associated with prolonged survival. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161:555-65.
8. Bush NA, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev*. 2017;40:1-14.
9. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18:e315-29.
10. Diaz RJ, Dios RR, Hattab EM, Burrell K, Rakopoulos P, Sabha N, et al. Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance. *J Neurosurg*. 2015;122:1360-9.
11. Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg*. 2008;22:99-103.
12. Dilek O, Ihsan A, Tulay H. Anaphylactic reaction after fluorescein sodium administration during intracranial surgery. *J Clin Neurosci*. 2011;18:430-1.
13. Gempt J, Meyer B. Does fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases increase rates of total resections? *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157:897.
14. Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C, Proescholdt M, Riemenschneider MJ, Wendl C, et al. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases—experience with the first 30 patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157:899-904.
15. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:745-51.
16. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:795-803.
17. Murray KJ, Scott C, Zachariah B, Michalski JM, Demas W, Vora NL, et al. Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:59-64.
18. Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cuppini L, Pollo B, et al. Fluorescein-guided surgery for grade IV gliomas with a dedicated filter on the surgical microscope: preliminary results in 12 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155:1277-86.
19. Marbacher S, Klinger E, Schwyzer L, Fischer I, Nevzati E, Diepers M, et al. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurg Focus*. 2014;36:E10.
20. Hamamcioğlu MK, Akçakaya MO, Göker B, Kasımcıan MÖ, Kırış T. The use of the YELLOW 560 nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: Our preliminary results in a series of 28 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;143:39-45.
21. Okuda T, Kataoka K, Yabuuchi T, Yugami H, Kato A. Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. *J Clin Neurosci*. 2010;17:118-21.
22. Diaz RJ, Dios RR, Hattab EM, Burrell K, Rakopoulos P, Sabha N, et al. Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance. *J Neurosurg*. 2015;122:1360-9.