

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN METASTAZLARININ LOKALİZASYONLARINA GÖRE
GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİNİN ETKİLERİNE
YÖNELİK KLİNİK ARAŞTIRMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Defne ŞAHİNOĞLU BERKER

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Serkan CİVLAN

DENİZLİ – 2023

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN METASTAZLARININ LOKALİZASYONLARINA GÖRE
GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİNİN ETKİLERİNE
YÖNELİK KLİNİK ARAŞTIRMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Defne ŞAHİNOĞLU BERKER

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Serkan CİVLAN

DENİZLİ – 2023

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde ve tüm asistanlık hayatımda bilgisi, birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliğiyle bana destek olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Serkan CİVLAN'a

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini cömertçe bizlerle paylaşan, cerrahi prensip ve meslek özgüvenimin oluşmasında büyük emeği geçen anabilim dalımızda görevli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Erdal COŞKUN, Doç. Dr. Emrah EGEMEN, Doç. Dr. Fatih YAKAR, Dr. Öğr. Üyesi Serkan CİVLAN, Dr. Öğr. Üyesi İlker KİRAZ, Dr. Öğr. Üyesi Ümit Akın DERE ve Dr. Öğr. Üyesi Barış ALBUZ'a

Tecrübeleri ve bilirkişilikleri ile iş yükümü azaltan, desteklerini hiç esirgemeyen ameliyathane, servis, yoğunbakım ve klinikte hemşire ve personel arkadaşlarıma

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum benden önce uzmanlığını almış kendilerinden çok şey öğrendiğim Dr. Ozan Türkmenoğlu, Dr. Barış Albuz, Dr. Burak Eral, Dr. Yücel Doğruel, Dr Berk Burak Berker ve hala üniversitede çalışan asistan arkadaşlarım Dr. Ulaş Gökdeniz, Dr. Mustafa Arıcı, Dr. Nazar Çiltemek, Dr. Mustafa Kıvrak, Dr. Rasim Asar, Dr. Fatmanur Kaçmaz, Dr. İbrahim Yıldırım ve Dr. Doğukan Erbek'e

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen başarılarımdaki en büyük emeğin sahibi, onlarsız bu noktalara asla gelemeyeceğim canım annem Nurhan Panayır ve canım babam Günhan Kemal Şahinoğlu'na,

Sevgisi, sabrı ve emeği ile bugünlere beraber ulaştığımız bana yeri gelince kıdemli, yeri gelince arkadaş, yeri gelince de eş olan bir tanecik kocam Dr. Berk Burak Berker'e

Tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Metastazı.....	3
2.1.1. Akciğer Kanseri Beyin Metastazı.....	4
2.1.2. Meme Kanseri Beyin Metastazları	4
2.1.3 Teşhis ve Tedavide Kullanılan Görüntüleme Teknikleri	5
2.2. Radyoterapi	12
2.2.1. Günümüzde Radyoterapi Teknikleri.....	13
2.3. Gamma Knife Radyocerrahi.....	17
2.3.1. Teknolojinin Gelişimi	17
2.3.2. Temel Ünite Dizaynı.....	21
2.3.3. Tedavi Planlaması.....	21
2.3.4. Doz Belirlenmesi	22
2.3.5. Radyocerrahi Tekniği	23
2.3.6. Gamma Knife Biyolojik Etki Mekanizması	24
2.3.7. Gamma Knife Kullanılan Klinik Uygulamalar.....	24
2.3.8. Gamma Knife Tedavisinin Komplikasyonları.....	25

3. MATERYAL METOT	26
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

BM	: Beyin metastazı
BRT	: Brakiterapi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CTV	: Klinik hedef hacmi (Clinical Target Volume)
GTV	: Tanımlanabilir tümör hacmi (Gross Tumor Volume)
ICRU	: Uluslararası Radyasyon Ölçüm ve Birimleri Komisyonu
IGRT	: Görüntü Kılavuzlu RT
IV	: Işınlanan hacim (Irradiated Volume)
MLC	: Çok yapraklı kolimatör
MR	: Manyetik rezonans
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
OAR	: Risk altındaki organlar (Organ at risk)
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PRV	: Planlanan riskli organ hacmi (Planning Organ at Risk Volume)
PTV	: Planlanan hedef hacim (Planning Target Volume)
RAO	: Risk altındaki organlar
SBRT	: Stereotaktik Beden Radyoterapisi
SRC	: Stereotaktik Radyocerrahi
SRT	: Stereotaktik RT
TPS	: Tedavi planlama sistemleri
TV	: Tedavi edilen hacim (Treated Volume)
VMAT	: Yoğunluk ayarlı ark terapi tekniği
YART	: Yoğunluk Ayarlı RT
3D-KRT	: 3-Boyutlu Konformal RT

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	A-Tek beyin metastaz volümü B-Birden fazla beyin metastaz volümleri	3
Şekil 2.	Termoplastik maske ve duvar lazerleri ile hastanın immobilizasyonu	6
Şekil 3.	BT çalışma prensibi (A) BT cihazı ve akciğer kesit görüntüsü (B)	7
Şekil 4.	MR makinası kesit görüntüsü.....	8
Şekil 5.	İnsan beyninin farklı sekanslardaki MR görüntüleri.....	9
Şekil 6.	Radyoterapide kullanılan hacim kavramları	11
Şekil 7.	Çok yapraklı kolimatör sistemi	14
Şekil 8.	Gamma Knife Perfexion cihazı	19
Şekil 9.	Leksell gamma knife ıcon (88).....	20
Şekil 10.	Leksell Stereotaktik Çerçeve.....	27
Şekil 11.	Gamma Knife Planlama Ekranı.....	28
Şekil 12.	GK sonrası Kontrol Volüm Ölçülmesi.....	28

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hastaların Klinik Bulguları	31
Tablo 2.	Beyin Tutulumu Lokasyonuna İlişkin Bulgular	31
Tablo 3.	Primer Tutulum Bölgesine İlişkin Bulgular	32
Tablo 4.	Tüm Hastaların Gamma Knife Verilerine İlişkin Bulgular.....	32
Tablo 5.	Hastalara Uygulanan Ek Tedavilere İlişkin Bulgular	33
Tablo 6.	Ekstra Tutulum Bölgesine İlişkin Bulgular.....	33
Tablo 7.	Karnofsky ve RPA sınıflamaları ile 12 Ay Sonrası Mortaliteye İlişkin Bulgular	34
Tablo 8.	İşlem Sonrası Kontrollerdeki Tümör Boyutuna İlişkin Bulgular.....	34
Tablo 9.	İşlem Sonrası Kontrollerdeki Tümör Varlığına İlişkin Bulgular	35
Tablo 10.	İlk ile Son Kontrol Tümör Boyutuna Göre Tamı Yanıtına İlişkin Bulgular	35
Tablo 11.	Cinsiyet ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	36
Tablo 12.	Karnofsky ve RPA Sınıflamaları ile Cinsiyetin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 13.	Kontroldeki Metastaz Durumu ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Tedavi Yanıtlarıyla Karşılaştırılması.....	37
Tablo 14.	RPA Sınıflaması ve Karnofsky Skorlamasının Tedaviye Yanıt Türleri ile Karşılaştırılması	38
Tablo 15.	Mortalite ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 16.	RPA Sınıflaması ve Karnofsky Skorlamasının Mortalite ile Karşılaştırılması	39
Tablo 17.	RPA Class ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 18.	Tutulum Bölgesi ile Beyin Lokasyonunun Tümör Hacim Değişimine İlişkin Korelasyon Analizi	41
Tablo 19.	Primer Kanser Bölgesinin Beyin Metastaz Lokasyonu ile İlk ve Son Volümlerin Karşılaştırılması	42

Tablo 20. Metastaz Türlerine Göre Beyin Metastaz Lokasyonu ile Tedaviye Yanıtlarının Karşılaştırılması	43
--	----

ÖZET

Bu çalışma Ocak 2016 – Ocak 2023 yılları arasında 7 yıl süre içerisinde Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahi ABD servisine yönlendirilmiş ve beyin metastazı sebebiyle Gamma Knife yapılmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların verilerine HBYS ve E-nabız üzerinden ulaşıldı. Ayrıca beyin tümör konumu ve hacimleri MRG bulgularından ölçülerek raporlandı.

Erkekler %73,3 oranı ile çoğunluktaiken ortalama yaş 61,77 idi. Hastaların primer tutulum bölgesinde akciğer (%65,8) ve meme (%14) çoğunluktaiken diğer tutulum bölgelerine ait hastalar düşük orandaydı. Erkeklerde akciğer primer (%26,2) ve kadınlarda meme primerli olgular (%45,6) daha fazlaydı ($p=0,0001$). Primer tutulum bölgesi ile GK sonrası 12. ay kontroldeki tümör yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0,050$). 12 ay sonraki kontrollerde progresif davranışlı tümörlerde Karnofsky skoru 76,67 ortalamadayken tam yanıt gördüğümüz hastalarda 80,66 ortalamadaydı ($p=0,044$). RPA sınıflaması ve karnofsky skorları ile mortalite istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,050$). Akciğerde frontal lobda, parietal lobda ve oksipital lobda istatistiksel olarak anlamlı şekilde tümör davranışı küçülme eğilimindeydi ($r>0,50$: $p<0,050$). Akciğerde temporal lobta 12. ay kontrol tümör davranışında progresif tümörler daha agresif büyüme eğilimi gösterdi ($r=0,390$; $p=0,040$). Memede serebellum ve parietal lobta 12. ay kontrol progresif tümör davranışlarında agresif büyüme eğilimi gördük ($r>0,50$: $p<0,050$).

Sonuç olarak: Akciğer ve meme metastazlı tümörlerde pariyetal lob, serebellum ve frontal lob tutulumlarıyla daha sık karşılaştık. Tümör davranışlarında ise GK sonrası yapılan 12 aylık kontrollerde progresif davranış gördüğümüz 44 hastada büyüme oranlarımız çok yüksekti. İleride kanser alt tiplerinin dahil edildiği ve diğer primer kanser bölgelerine dahil edilecek hasta sayısının daha yüksek bulunduğu vaka serisinde çalışmanın yinelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Gamma Knife, Beyin Metastazı, Tümör lokasyonu

SUMMARY

This study retrospectively reviewed records of patients referred to Pamukkale University's Department of Neurosurgery for Gamma Knife radiosurgery treatment of brain metastasis, from January 2016 to January 2023. We accessed the patients' data through the HBYS and E-NABIZ systems. Additionally, we measured and reported the location and volumes of brain tumors based on MRI findings.

Men constituted the majority of the patient population at 73.3%, with an average age of 61.77. The primary involvement areas were predominantly the lung (65.8%) and breast (14%), with lower proportions in other areas. Lung primary cases were more common in men (26.2%) and breast primary cases in women (45.6%) ($p=0.0001$). There was no statistically significant difference between the primary involvement site and tumor response at the 12-month follow-up after Gamma Knife radiosurgery ($p=0.050$). At this follow-up, the average Karnofsky score was 76.67 for tumors with progressive behavior, compared to 80.66 for patients with a complete response ($p=0.044$). Both the RPA classification and Karnofsky scores were statistically significant predictors of mortality ($p<0.050$). In lung tumors, shrinkage was statistically significant in the frontal, parietal, and occipital lobes ($r>0.50$; $p<0.050$). Progressive tumors in the lung's temporal lobe tended to grow more aggressively at the 12-month check ($r = 0.390$; $p = 0.040$). In breast tumors, aggressive growth tendencies were observed in the cerebellum and parietal lobe during the 12-month follow-up ($r>0.50$; $p<0.050$).

In conclusion, we found that tumors with lung and breast metastasis frequently involved the parietal lobe, cerebellum, and frontal lobe. Regarding tumor behavior, we observed notably high growth rates in the 44 patients who exhibited progressive behavior at the 12-month follow-up after Gamma Knife radiosurgery. We suggest that future studies should include a broader range of cancer subtypes and a larger number of patients from other primary cancer regions to validate and expand upon these findings.

Key Words: Gamma Knife, Brain Metastasis, Tumor location

1. GİRİŞ

İntrakraniyal neoplaziler içerisinde en sık görülen grup metastazlardır. Metastazlara yaklaşımda cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi ön plandadır. Ancak multiple metastazlarda cerrahi yetersiz kalmakta ve öncesinde radyoterapi almış olan nüks olgularda yeniden radyoterapi şansı bulunmamaktadır. Ayrıca kan-beyin bariyerini geçmelerindeki yetersizlik nedeniyle kemoterapötiklerin kullanımında ise kısıtlılık olmaktadır (1).

Metastatik beyin tümörlerinde Gamma Knife ile ilgili pek çok çalışmada, Gamma Knife'ın kemoterapi ile kullanıldığında soliter metastazlarda cerrahi kadar etkin bir yöntem olduğu görülmüştür (2). Bu etkinlikle beraber cerrahiye kıyasla komplikasyon riskinin daha düşük olması tercih edilebilir bir yöntem olmasını sağlamıştır. Metastazlarda tümör periferine ortalama 22 Gy'e kadar doz uygulanabilir (3, 4).

Bir yıllık lokal tümör kontrol başarısı %85-95 civarındadır. Radyoterapiden önemli bir farkı rekürrens veya yeni lezyon izlenmesi halinde birçok kez uygulanabilir olmasıdır. Gamma Knife tedavisine en iyi yanıt veren tümörler çapı 3 cm veya daha az olan tümörlerdir (1).

Beyin metastazları (BM) en sık görülen habis intrakraniyal tümörlerdir ve en yaygın birincil kaynak akciğer kanseridir (5, 6). Sistemik tedavideki ilerlemelere ve ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda iyileştirilmiş sağkalım oranlarına rağmen BM'ler önde gelen bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tedavi edilmemiş BM'li hastaların ortalama hayatta kalma süresi 1-3 aydır (7).

Gamma Knife (GK) radyocerrahisi, BM'lerin yönetimi için umut verici, invaziv olmayan bir prosedürdür. Gamma Knife radyocerrahisinin birincil amacı, lokal tümör kontrolüdür (8, 9). Bununla birlikte, metastaz tanısından sonraki ilk 6-12 ay içinde hastaların yaklaşık %25-50'sinde yeni veya tekrarlayan BM'ler gelişir (10-13). Çalışmalar; tümör hacmi dahil olmak üzere birkaç klinik faktör, GK'den sonra görüntüleme özellikleri ile lokal tümör kontrolü arasındaki korelasyona odaklanmıştır.

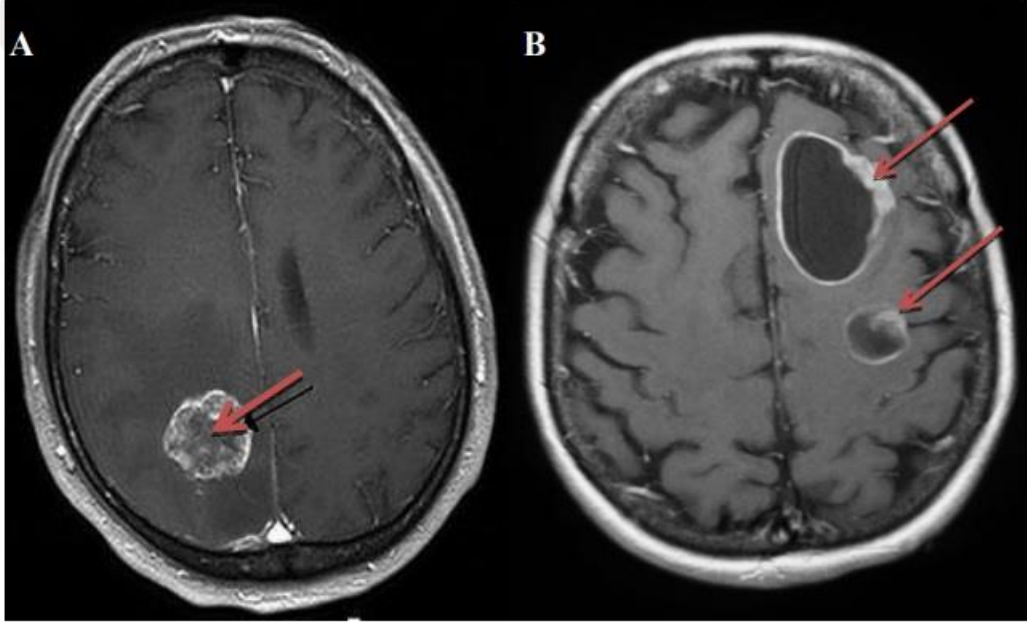
Metastatik beyin tümörlerinde akciğer kanseri, baş-boyun kanseri ve lenfoma gibi çeşitli kanserler için tümör sınıflandırması, prognoz tahmini ve tedavi yanıtı tahmini için kullanılabilen tümör fenotipi ve tutulum yeri değerli bilgiler sağlar (14-16).

Bu çalışmadaki amacımız, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) elde edilen bilgiler ile BM'lerin radyomik özelliklerini belirlemek ve ayrıca gamma knife tedavisini takiben tümör hacmindeki değişikliklerin beyin loblarına (beyindeki lokalizasyonlarına) göre farklılık gösterip göstermediğini belirlemek olacaktır. Gamma knife tedavisi uygulanmadan önceki tümör lokalizasyonu ve patolojisine göre kitleler gruplara ayrılacak; tedavi sonrası belirlenecek olan zaman dilimlerindeki kontrol MRI'larındaki tümör hacmi OsiriX DICOM Viewer programı kullanılarak ölçülecektir. Tüm bu ölçümler kullanılarak metastazların beyindeki lokalizasyonlarına göre regresyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı sonucuna varılması planlanmaktadır. Aynı zamanda Gamma Knife tedavisinin hastanemizde uygulandığı yedi sene içerisinde tedavi edilen beyin metastaz olgularındaki metastazların radyomik özelliklerinin, Gamma Knife tedavi parametrelerinin ve hastalarla ilgili klinik bilgilerin derlenmesi de amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Metastazı

Beyin metastazı veya sekonder beyin tümörü, vücudun başka yerlerindeki primer tümörlerden ayrılan kanserli hücreler beyne yayıldığında bir veya daha fazla noktada ortaya çıkan bir kanser türüdür (17). Tek ve çoklu beyin metastazlarının hacimleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. A-Tek beyin metastaz volümü B-Birden fazla beyin metastaz volümleri (18)

Metastatik beyin tümörleri yetişkinlerde en sık görülen beyin tümörleridir. Genellikle 45 yaş üstü hastalarda görülmesine rağmen 65 yaş üstü hastalarda görülme sıklığı çok yüksektir. Tekli metastaz insidansı yaklaşık %10-20 iken, çoklu metastaz insidansı %80-90'dır. Kanser tanı ve tedavisi alanındaki hızlı ve olumlu gelişmeler sayesinde, primer tümürlü hastaların yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte giderek artan sayıda kanser hastasına metastatik beyin tümörleri teşhisi konmaktadır (17).

En çok metastaz yapan primer tümörler sırasıyla; akciğer, meme, melanom ve kolon tümörleridir. Primer tümörden ayrılan kanserli hücreler beyindeki metastazdan sonra hızla büyümeye ve çoğalmaya başlar ve bu büyüme ve çoğalmanın devam etmesi ile kafa içi basıncı artar. Kafa içi basınç artışı ve tümör bölgesine bağlı olarak çeşitli semptomlar ortaya çıkar (19). Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbetler, görme bozuklukları ve

bazı yeteneklerin kaybı (konuşma gibi) bu semptomlar arasındadır. Bu nedenle primer tümörün tipini, metastaz sayısını, metastaz veya metastazların bölgelerini bilmek tedavi kararında önemli olan bazı hayati bilgilerdir (20).

2.1.1. Akciğer Kanseri Beyin Metastazı

Genetik analizler, akciğer adenokarsinomunun gelişimi ile özel sürücü mutasyonlarını ilişkilendirmiştir. Gen ekspresyon profili, her biri benzersiz sağkalım modellerine ve metastaz bölgelerine sahip bronkoid, skuamoid ve manoid kanserler gibi farklı moleküler alt tipleri de tanımlamıştır (21, 22). Epidermal büyüme faktörü reseptörü ve anaplastik lenfoma kinaz gen yeniden düzenlenmesindeki mutasyonlar, beyin yayılımının yüksek prevalansı ve hedeflenen terapötik inhibitörlerin klinik mevcudiyeti nedeniyle özellikle yüksek öneme sahiptir (23-25).

Moleküler analizler; akciğer kanseri oluşumu ve büyümesi ile ilişkili genleri tanımlamasının yanı sıra, aynı zamanda tümör baskılayıcı genler (LKB1 ve KRAS 97) gibi beyin metastazı gelişme riskine özgü genleri de tanımlamaktadır. WNT sinyal yolu içindeki hiperaktivite (T hücresi faktörü sinyallemesiyle sonuçlanır) ve tümör hücresi istilasını ve proliferasyonunu uyararak için transkripsiyon faktörü aracılığı olan HOXB9 ve LEF1 aktifleşmesi; akciğer adenokarsinomunun beyin metastatik oluşumuyla bağlantılıdır (26). Küçük hücreli akciğer kanseri beyin metastazlarının analizleri hem benzersiz (ANGPT4 ve PDGFRB gibi anjiyogenezle ilişkili genlerin yukarı regülasyonu dahil) hem de NSCLC ile paylaşılan genetik değişiklikler göstermiştir. Klinik açıdan ilgi çekici olan; bu yolların, nadir görülen akciğer kanserinin ilk teşhisini takiben beyin metastazı gelişme riskine karşı profilaktik tedaviler için etkili terapötik hedefler sağlayıp sağlamadığıdır (27).

2.1.2. Meme Kanseri Beyin Metastazları

Gen ekspresyon analizleri, her biri benzersiz metastatik paternleri olan meme kanserinin farklı moleküler alt tiplerini (luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve üçlü negatif) tanımlamıştır (28). HER2 pozitif ve üçlü negatif tümörlerin beyin metastazı geliştirmesi muhtemeldir. Meme kanserinde önemli itici mutasyonlar, hücre büyümesi ve çoğalmasında rol oynayan genleri (ERBB2, CCND1, CDKN2A ve CDKN2B) ve ayrıca

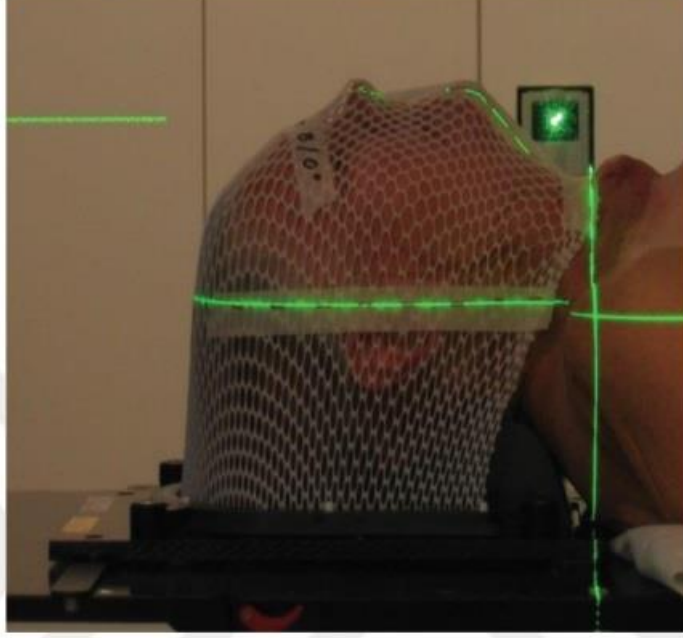
tümör baskılayıcıları (PTEN ve TP53) içerir (29). Genomik profillemeye ayrıca, BRAF gibi bilinen proto-onkogenler de dahil olmak üzere meme kanseri beyin metastazı ile ilişkili çeşitli genlerde benzersiz kromozomal sapmalar, kopya sayısı değişiklikleri ve metilasyon paternleri göstermiştir (30).

Değişiklikler alt tipe göre değişir ve bu da beyin metastazı riskindeki klinik farklılıkları açıklayabilir. Örneğin, meme kanseri beyin metastazlarında primer tümörlere kıyasla genel metilasyon paternleri artmış olsa da üçlü negatif alt tipteki beyin metastazlarında daha düşük metilasyon seviyeleri gözlenmiştir (29-31). CRC 104 gibi diğer kanser türlerinde hipometilasyon ile metastatik invazyon arasında potansiyel bir bağlantı gösterilmiştir (32). Benzer şekilde, hastalık seyrinin başlarında HER2 pozitif meme kanserinden semptomatik beyin metastazı olan hastalarda primer tümörlerin genetik profili, ilişkili 13 genin potansiyel bir profilini ortaya çıkardı (33). Hücre çoğalması, bağışıklık tepkisi ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) -AKT yolundaki değişikliklerin de meme kanseri beyin metastazı olan hastalarda genel sağkalım sonuçlarıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (34, 35). Buna göre, HER2 amplifiye beyin metastazı modellerinde membran proteini Her3'ün artan mikroçevre ekspresyonu bulunmuştur (36). Bu immün mikroçevre farklılıklarının ve beyin metastazı alt tipleri arasındaki doğal moleküler farklılıkların daha iyi anlaşılması, alt tipe özgü tedavilerin geliştirilmesi için halihazırda kullanılmaktadır ve yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli olacaktır (37, 38).

2.1.3 Teşhis ve Tedavide Kullanılan Görüntüleme Teknikleri

Hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan tıbbi görüntüleme temel olarak hastanın anatomik görüntüsünün çeşitli yöntem veya teknikler kullanılarak elde edilmesine dayanır. Tanı ve tedaviye ek olarak, tıbbi görüntüleme daha önce teşhis edilmiş veya tedavi edilmiş hastalıkların takibinde önemli bir role sahiptir (39). BT ve Manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri radyoterapide kullanılan tıbbi görüntüleme teknikleridir. Radyoterapide uygulanan tedavinin önemli bir parçası olan bu görüntüleme sistemleri, baş-boyun maskesi, duvar lazerleri gibi fiksasyon ekipmanları yardımıyla tedavinin ilerleyen aşamalarına ve görüntü alımına temel oluşturmaktadır.

Hastanın termoplastik maske ve duvar lazerleri ile immobilizasyonu Şekil 2'de verilmiştir (40).

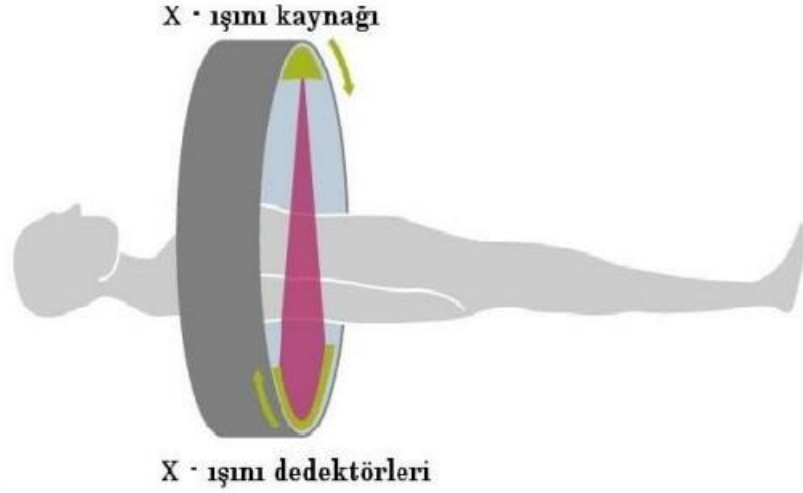


Şekil 2. Termoplastik maske ve duvar lazerleri ile hastanın immobilizasyonu

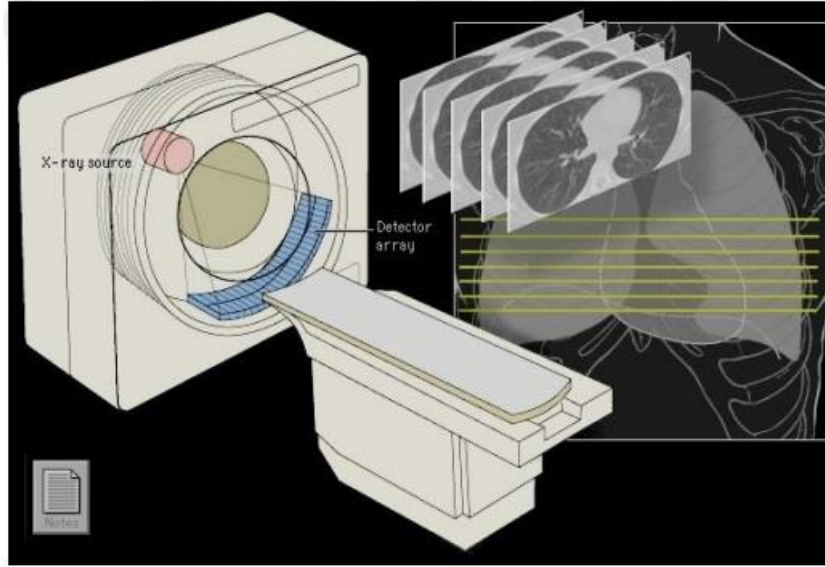
Günümüzde BT ve MR görüntüleme sistemleri, beyin tümürlü hastalarda tümör boyutunun ve yerinin teşhis, tedavi ve belirlenmesinde standart olarak kullanılmaktadır (41).

2.1.3.1. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bu tarama, bir röntgen cihazı ve bir bilgisayarın birleşimidir. Bazı tümör tipleri için BT görüntüleri, önemli ek bilgiler elde etmek için hem kontrastlı hem de kontrastsız olarak kullanılabilir. Kontrast kullanılacaksa, genellikle birkaç görüntü çekildikten sonra uygulanır. Hasta sürgülü bir masaya yerleştirilir ve BT tarayıcı başın etrafında döner. Böylece, X-ışınları beyne birçok yönden girer. Emilen röntgen, taranan dokuya göre değişebilir. Tarayıcı beynin etrafında dönerken, bir görüntü yerine seri olarak birkaç görüntü elde edilir. Bu görüntüler daha sonra bilgisayarla gövde dilimleri halinde birleştirilir. Sıradan röntgenlerden farklı olarak BT ile vücuttaki bir doku hakkında detaylı bilgi elde etmek mümkündür (42). Bilgisayar sistemi ve görüntüleme bölümünde detektörlerden gelen veriler bir analog dijital çevirici kullanılarak sayısal verilere dönüştürülür ve bu görüntü bilgileri görüntü bilgisayarlarında işlenerek tomografi görüntülerini oluştururlar (43).



(A)



(B)

Şekil 3. BT çalışma prensibi (A) BT cihazı ve akciğer kesit görüntüsü (B)

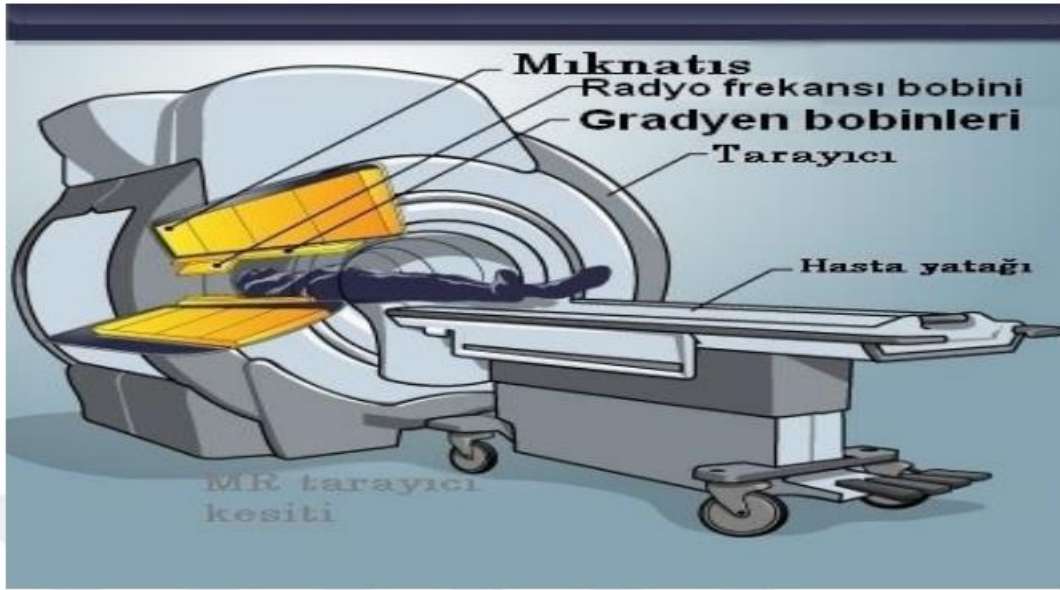
BT taraması, birçok dokudaki anormallikleri teşhis etmek için en rutin kullanılan görüntüleme tekniğidir. Beyin ve omurilik için MRG kadar sık tercih edilmez. MRG bir seçenek olmadığında genellikle tercih edilir. Son çalışmalara göre, BT taraması sırasında radyasyona maruz kalma sorunları nedeniyle alternatif görüntüleme tekniklerinin sıklığı artmıştır (41).

2.1.3.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

İnsan vücudu temel olarak yağ ve su moleküllerinden oluşur ve bu moleküller yüksek düzeyde hidrojen atomu içerir. MR görüntüleme kabaca vücudumuzdaki bu

hidrojen atomlarını güçlü bir manyetik alanda bir radyo dalgası yardımıyla rezonansa sokan ve titreştiren; bu titreşimden elde edilen sinyalleri işleyip görüntülere dönüştüren en yüksek doku kontrastlı görüntüleme sistemidir (44).

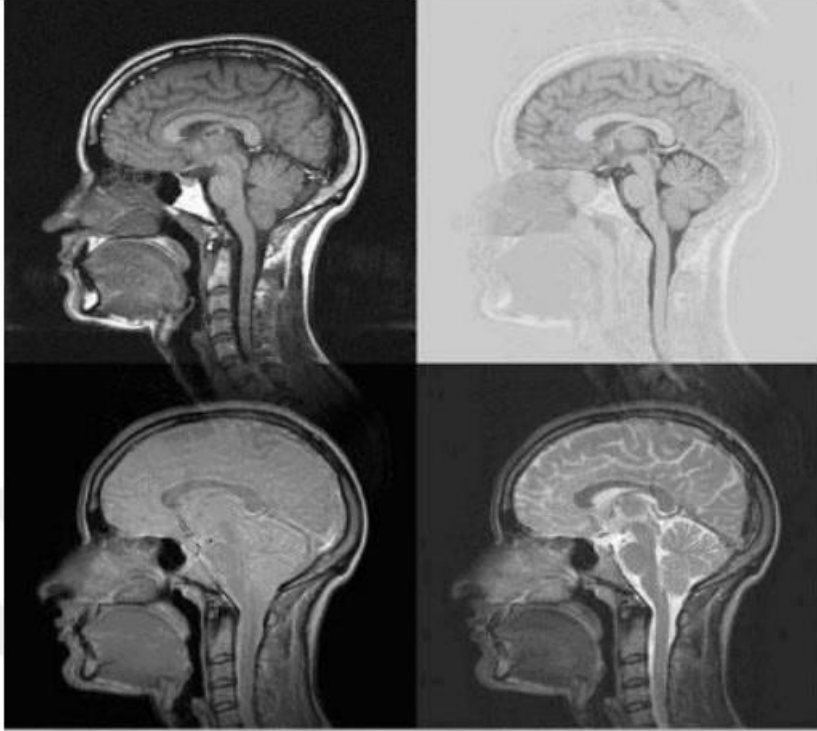
MR cihazı birbiriyle uyumlu çalışan üç temel parçadan oluşmaktadır. Bunlar portal, bilgisayar sistemi ve görüntüleme sistemidir. Portal bölüm, MRI cihazının en önemli parçaları olan mıknatıs ve bobinlerden oluşur. Mıknatıs, görüntülemeye uygun düzenli ve güçlü bir manyetik alan oluşturur. Bobinler, portalın içine yerleştirilmiş iletken yapıdaki tellerdir. Daha düzenli bir manyetik alan oluşturmak, dış manyetik alanı kontrol etmek ve görüntülenecek dokuları uyarmak için farklı sarım tiplerine sahip bobinler kullanılır. Bilgisayar ve görüntüleme sistemi ise elde edilen sinyal verilerini tıpkı BT sisteminde olduğu gibi matematiksel işlemlerden geçirir ve elde edilen sonuçları görüntülere dönüştürür (16). MR sistemindeki bazı yardımcıları Şekil 4’de kesitsel olarak gösterilmiştir.



Şekil 4. MR makinası kesit görüntüsü

Vücudun büyük bir bölümünü oluşturan yumuşak dokunun görüntülenmesi istendiğinde yumuşak dokuda yüksek kontrast çözünürlüğü sağlayan MRI kullanılır. Farklı yumuşak dokuları ayırt etmek ve iç yapılarını daha iyi görselleştirmek gibi avantajlar sağlar. MR görüntüleme tekniği hidrojen atomlarından ve dolayısıyla vücuttaki protonlardan gelen verileri dönüştürdüğü için kemik ve akciğer gibi proton yoğunluğu düşük yapıların görüntülenmesinde de dezavantajlıdır. Bu nedenle radyoterapide MR

tekniki daha çok beyin tümörleri ve yumuşak doku sarkomlarının incelenmesinde kullanılmaktadır. Günlük uygulamada MRG taramalarının %60-80'i merkezi sinir sistemi, %15-20'si kas-iskelet sistemi ve baş-boyun ve göğüs gibi yapıların geri kalanından oluşmaktadır. Şekil 5 MR beyin görüntülerini farklı sekanslarda göstermektedir (45).



Şekil 5. İnsan beyninin farklı sekanslardaki MR görüntüleri

Tedavi planlamasında MR görüntüleri tek başına veya BT görüntüleri ile birlikte kullanılabilir. BT ve MR arasındaki en büyük farklardan biri görüntü kalitesi açısından birbirlerinden üstün olmaları, diğeri ise BT görüntüsünün oluşumunun dokudaki elektron yoğunluğuna göre değişmesi, MR görüntüsünün oluşumunun ise dokudaki proton yoğunluğuna göre değişmesidir (46).

2.1.4. Radyoterpide Kullanılan Hacimler ve Tanımları

Radyoterapide hedef ve normal dokular tedavi planlama süreci ve tedavi planının sunumu açısından tanımlanmalıdır. Radyoterapi yazılım algoritmaları yardımıyla bu yapıların şekillendirilmesiyle hedef ve normal dokuların belirlenmesi sağlanır. Bu doku ve yapıların şekillendirilmesi veya çizilmesi, tedavi sürecinin önemli ve zor adımlarından biridir. Tanımlama işlemi yapılmazsa tümör dozları ve sağlıklı dokular hakkında bilgi

alınmaz, kaydedilemez, raporlanamaz ve tedavi süreci başlatılamaz (47). Bu nedenle radyasyon onkologları, iyi bir tedavi planlaması yapabilmek için Uluslararası Radyasyon Ölçüm ve Birimleri Komisyonu (ICRU) tarafından yayınlanan protokollere uygun olarak hacim tanımları yapmaktadır.

2.1.4.1. Tanımlanabilir tümör hacmi (Gross Tumor Volume-GTV)

GTV; fizik muayene veya görüntüleme teknikleriyle kolaylıkla tanımlanabilen, sınırları açık, tümör hücrelerinin en yoğun olduğu ve bu hücrelerin büyüdüğü bölge veya hacimdir. GTV-P, primer tümör hacmi anlamına gelir. GTV-N, mikroskopik lenfatik uzantılar içeren hacimdir. Hacmin sınırları, tümörün genişliğine ve büyüklüğüne göre görüntüleme tekniklerinden elde edilen görüntülerle belirlenir. GTV'nin uzatılması tedavi stratejisi için önemlidir. GTV gerçek tümör yoğunluğunu içerdiğinden, birçok tedavide yüksek dozlar uygulanır (48).

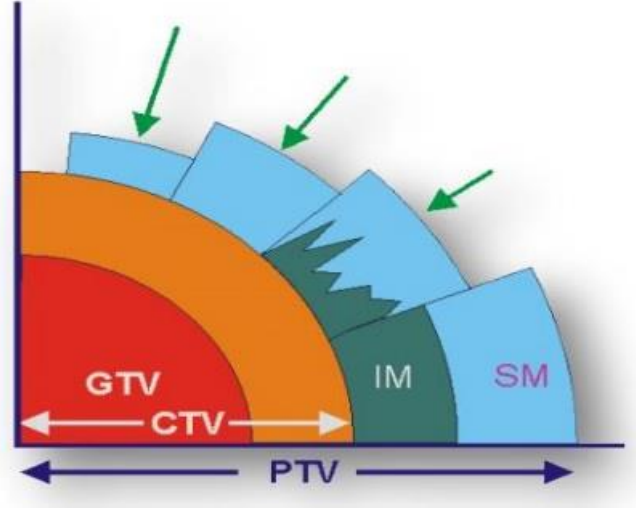
2.1.4.2. Klinik hedef hacmi (Clinical Target Volume- CTV)

CTV; fizik muayene veya görüntüleme teknikleriyle saptanamayan, subklinik mikroskopik hastalık uzantıları içeren veya klinik deneyimle yayılma olasılığı yüksek olduğu bilinen ve tedaviye faydalı olma olasılığı yüksek bir doku hacmidir. Primer gtv'nin kenarlarına mikroskopik tümör yayılımı, subklinik tümör yayılımı, lenf düğümlerine olası bölgesel yayılma, potansiyel uzak metastatik yayılımı içerir. CTV'nin sınırlarını belirlemede klinik deneyim çok önemlidir (47).

2.1.4.3. Planlanan hedef hacim (Planning Target Volume-PTV)

PTV; tedavi planlamasında istenilen doz dağılımının oluşturulmasında kullanılan geometrik bir kavramdır. Bu kavram, önceden belirlenen hedef hacme verilecek doz için uygun ışın alanını ve yerleşimini belirlemek için kullanılır. Organ hareketleri gibi fizyolojik aksiyonlar, tedavinin başlangıcında oluşabilecek teknik aksiyonlar veya tedavi sırasında hastanın hareketi gibi istenmeyen durumlar sonucu CTV'nin alacağı dozu engelleyebilecek aksiyonlar dikkate alınarak CTV'ye eklenen mesafe ile çekilen hacimdir. CTV'nin şekli ve konumu dikkate alınarak verilen sınır değere iç kenar boşluğu (IM), hastanın konumu ve teknik nedenlerden dolayı oluşabilecek istenmeyen durumlar dikkate alınarak belirlenen sınır değere dış kenar boşluğu veya kurulum marjı (SM) denir.

PTV, tüm bu durumlar dikkate alınarak ctv'ye verilen marjlarla çizilen hacimdir (49). Bütün bu hacimler Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Radyoterapide kullanılan hacim kavramları

2.1.4.4. Tedavi edilen hacim (Treated Volume-TV)

TV; tümör dokusuna uygulanması istenen tedavi dozunun ve onu çevreleyen olası subklinik uzantıların referans alındığı izodoz eğrisinin kapladığı hacimdir. Bu izodoz eğrisi, minimum yan etki ile tedavi dozunun %7 üstünde ve %5 altında olarak tanımlanmıştır (47).

2.1.4.5. Risk altındaki organlar (Organ at risk- OAR)

Risk altındaki organlar veya kritik organlar, hedef hacim çevresinde radyasyona maruz kalması istenmeyen sağlıklı dokular olarak tanımlanır. OAR, tedavi dozunun belirlenmesinde ve tedavi planının yapılmasında aktif rol oynayan hacimdir (50).

2.1.4.6. Planlanan riskli organ hacmi (Planning Organ at Risk Volume-PRV)

CTV'ye belirli mesafeler verilerek PTV'nin oluşturulmasında olduğu gibi, tedavi planlama sırasında korunmaya çalışılan riskli organların hareketlerinin hesaba katılmasıyla OAR'lara belirli mesafeler verilerek oluşturulan hacimdir (47).

2.1.4.7. Işınlanan hacim (Irradiated Volume-IV)

Işınlanmış hacim; Normal doku toleransı nedeniyle önemli doza maruz kalan tedavi hacminden daha büyük bir hacimdir. Işık demetinin doğrudan ve saçılarak geçtiği alanları içerir (51).

2.2. Radyoterapi

RT, iyonlaştırıcı radyasyon kullanarak malign hücrelerin çoğalmasını önleyen veya hücre ölümüne neden olan kanser tedavi yöntemlerinden biridir. Tek başına veya cerrahi ve/ veya kemoterapi (neoadjuvan / adjuvan) ile kombinasyon halinde küratif veya palyatif amaçlarla uygulanabilir (52). Rt'nin temel amacı, hedef hacimlere yeterli doz verirken komşu sağlıklı dokulara verilen dozu minimumda tutmaktır (6). Günümüzde RT cihazları ve tedavi planlama sistemlerindeki (TPS) gelişmelerle birlikte hedef hacme ulaştırılmak istenen doz artan doğrulukla uygulanmakta ve ortamdaki risk altındaki organlar (RAO) daha iyi korunmaktadır (53).

Beyin metastazı olan hastaların tedavisinde tüm beyin RT standart tedavi haline gelmiştir. Bu tedavi yönteminin amacı, görselleştirilemeyecek kadar küçük tümörlerin yanı sıra görselleştirilebilen metastatik tümörleri de tedavi etmektir. Tüm beyin RT'si hem oluşabilecek yeni metastazları tedavi etmek hem de önlemek için kullanılır (54). Beyin metastazı olan hastalar tedavi edilmezse ölüm 1 ay gibi kısa bir sürede gerçekleşir. Tüm beyin RT'si tedavisi gören hastaların medyan sağkalım ortalamalarında artış görülmektedir. Metastatik beyin tümörü olan hastaların tedavisinde temel amaç yaşam süresini ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu nedenle hastaya verilen toplam radyasyon uygun fraksiyonlara ve dozlara bölünür. Beyin metastazı olan hastalarda tedavi programı genellikle fraksiyon ve fraksiyon başına tedavi dozu 3G olarak hesaplanır. Beyin metastazı olan hastalarda lens dozlarına özellikle dikkat edilmelidir, çünkü lensler için eşik doz uygulanan maksimum dozdan çok daha düşüktür (maksimum lens dozu <7Gy) ve bu organların korunması hastanın yaşam kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır (55).

2.2.1. Günümüzde Radyoterapi Teknikleri

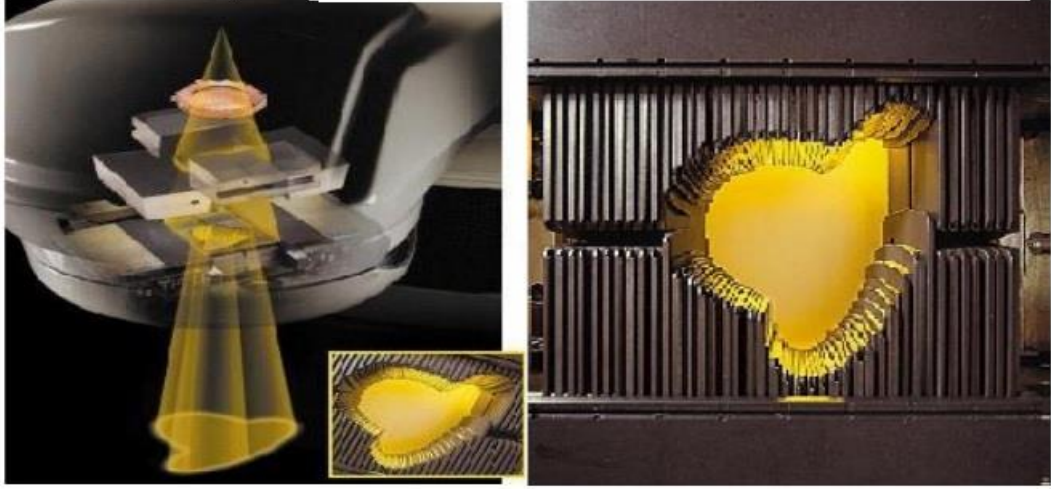
RT, eksternal ve brakiterapi olmak üzere iki farklı şekilde uygulanabilir. Eksternal RT'de hastaya vücut dışında radyasyon uygulanır. İnternal RT'ye “brakiterapi (BRT)” denir. BRT'de radyoaktif kaynaklar kullanılır ve hastanın vücudunun içine veya çevresine özel aplikatörler ve kaynaklar uygulanır. Eksternal RT konvansiyonel iki boyutlu olarak uygulanırken günümüzde 3-Boyutlu Konformal RT (3D-KRT), Yoğunluk Ayarlı RT (YART), Görüntü Kılavuzlu RT (IGRT), SRC ve SBRT gibi ileri tekniklerle uygulanmaktadır (56).

2.2.1.1. Üç-Boyutlu Konformal Radyoterapi

3B-KRT’de amaç, reçete edilen dozun tümör hacmine homojen olarak verilmesi ve RAO dozlarının minimumda tutulmasıdır. Bu teknikte üç boyutlu anatomik bilgileri içeren BT ya da MRG görüntülerinden yararlanılarak en uygun ışın demetleri, sayısı ve açıları belirlenir (57).

2.2.1.2. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)

3-BKRT'de ışın demetleri alan boyunca uygulanırken dokunun yapısına ve derinliğine bağlı olarak homojen olmayan doz dağılımları gözlenmiştir. Bu düzensiz doz dağılımını ortadan kaldırmak ve dağılımı dengelemek için kama filtreler ve kompensatörler kullanılmıştır. Bununla birlikte, bazı tümörlerde yeterince iyi homojenlik sağlanamamıştır. Karmaşık bir planda hedefe ulaşmak için doz yoğunluklarıyla oynayarak doz profillerini değiştiren bu süreçlere yoğunluk ayarı denir. 3-BKRT'nin bir diğer adımı olarak tanımlanan YART, çok yapraklı kolimatör (MLC) sistemi yardımıyla planlama ve tedavide farklı yoğunluklara sahip bölgeler oluşturur. Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında en önemli fark, sağlıklı dokuları daha iyi koruyabilmesidir. Ek olarak, farklı hedef bölgelerde aynı anda farklı doz yoğunlukları oluşturabilir (58).



Şekil 7. Çok yapraklı kolimatör sistemi

Klinikteki cihazların ve lineer hızlandırıcıların yeterli teknik donanıma sahip olması durumunda YART tekniği üç farklı şekilde uygulanabilir.

Statik MLC (Step and Shot) Tekniği: 3-BKRT'de olduğu gibi, sabit portal ve ilgili giriş alanları vardır. Statik MLC tekniğinde, her alanın eşdeğer bir ışın yoğunluğu vardır. Arıtma planlama sisteminde, tedaviye uygun portal açısı ve kolimatör açısı belirlenir ve mlc'ler ile segment veya alt alan adı verilen ışın desenleri oluşturulur. Tedavi sırasında portal uygun açı değerine ulaştıktan sonra hareketini durdurur. İlk ışın şekli MLC'ler tarafından oluşturulur ve hedef hacim ışınlanır. Ardından ışın kesilir ve ikinci ışın şekli lifler tarafından oluşturulur ve hasta tekrar ışınlanır (59).

Dinamik MLC (Sliding Window) Tekniği: Dinamik MLC tekniğinde, portal birçok sabit açığa sabitlenir. Ancak açılarının alt alanları veya bölümleri yoktur. Statik MLC tekniği, portal sabit bir açıda dururken alt alan şekilleri oluşturarak alan oluşturan liflerin ışınlanması mantığına dayanırken, dinamik MLC tekniği tam tersidir. Bu teknikte, portal açısına ulaştıktan sonra durur ve MLC'ler hedef dokuda istenen doz yoğunluğunu oluşturmak için farklı hızlarda hareket ederken sabit bir doz hızı ile ışınlanır (60).

Liflere hareketlilik sağlayan fiber motorlardır ve bu motorlar lifleri 2 cm/sn'ye kadar hızlandırabilir. Liflerin daha önce planlama sistemi algoritması ile belirlenen pozisyonlara ulaşip ulaşmadığı bilgisayar kontrol sistemi yardımıyla kontrol edilir ve doğrulanır. Dinamik YART tekniği, doz yoğunlukları ile kısa tedavi süresi arasında

yumuşak bir geçiş sağlanması gibi avantajları nedeniyle daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (61).

Yoğunluk ayarlı ark terapi tekniği (VMAT): Günümüzde radyoterapinin temel amacını yerine getirmek için kullanılan birçok teknik vardır. Bu tekniklerden biri de VMAT tekniğidir ve VMAT tekniği yeni geliştirilmiş ve güncel bir radyoterapi tekniğidir. VMAT tekniğinin ortaya çıkmasına neden olan temel gelişme, MLC sistemlerinde gelişen teknolojidir. Konformal teknikte kritik organları korumak ve farklı yoğunluklarda doz dağılımları elde etmek için koruma blokları ve kama filtreleri kullanılmıştır. Ancak kullanılan bu mekanik aletlerin doğası gereği pratik olması zordu. Mlc'lerin ortaya çıkmasıyla hedef dokularda yüksek dozlara ulaşmak ve kritik organları korumak daha kolay hale gelmiştir. MLC teknolojisinin gelişiminin devamında, MLC'lerin sahadaki hareketi ile her pikselde farklı doz yoğunlukları elde edilmiş, böylece hedef hacim ve kritik organlar için elde edilmek istenen ideal duruma ulaşmak kolaylaşmıştır (62).

VMAT tekniği, VMAT tekniğini diğer IMRT tekniklerinden farklı kılan en temel özellik olan motorlu mlc'lerin portal dönüşü ile farklı yoğunluk alanları oluşturularak sürekli ışınlama prensibine dayanmaktadır. Bu tekniğin bunu başarabilmesinde üç değişken rol oynar; MLC konumu, portal hızı ve doz hızıdır. Bu üç değişken tedavi sırasında sürekli değişerek diğer tekniklere göre tedavi süresini kısaltır (63).

Tedavi sırasında değişken sayısındaki artış, kontrol sistemlerinde kontrol noktalarında da artışa yol açmaktadır. Kontrol sistemi, MLC pozisyonu, portal açısı, dönüş hızı ve doz hızı gibi değişkenleri tedavi süresi boyunca belirtilen noktalarda veya zamanlarda otomatik olarak kontrol eder. Gerçek zamanlı işlemci ve paylaşılan bellek ile doz ve MLC konumları senkronize edilir. Servo algoritmalar, MLC hareketlerini kontrol ederek konum hatalarını önler. Tolerans dışı durumlarda radyasyon ve portal durur. Sistem uygun koşulların geri dönmesini bekler ve tedavi yeniden başlatıldığında portal olması gereken yere hareket eder (64).

2.2.1.3. Hacimsel Ayarlı Ark Tedavi

VMAT, portal sürekli hareket halindeyken ışınlamaya izin veren modern RT tekniklerinden biridir. VMAT tekniğinde doz yoğunluğu, portal hızı ve alan açıklığı aynı

anda değişebilir. IMRT tekniğinde, ışın açılarının birbirini izleyen segmentler arasında konumlandırılması ek süre gerektirirken, VMAT tekniğinde sürekli olarak birkaç yay (yay olarak da adlandırılır) uygulanır. Bu şekilde tedavi süresi büyük ölçüde azalır. Her kemer birçok MLC segmenti içerir ve bu segmentler, portal dönüşü boyunca dinamik mlc'ler tarafından oluşturulur (65-67).

VMAT tekniğindeki kemerler nedeniyle tedavi alanına daha sağlıklı dokunun girmesi, bu yapıların aldığı düşük doz miktarının 3D-CRT tekniğine göre daha yüksek olmasına neden olmaktadır. VMAT tekniği genellikle baş ve boyun, serviks, mesane ve prostat kanseri olan hastaların tedavisinde kullanılır (65, 68-71).

2.2.1.4. Stereotaktik Radyocerrahi (SRC) / Stereotaktik Radyoterapi (SRT) / Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT)

SRC, intrakraniyal lezyonların tedavisinde kullanılan, yüksek doz radyasyonun keskin doz dağılımı sağlayarak tek (72-74) fraksiyonda verilmesini sağlayan ve cerrahiye alternatif olabilen ileri RT tekniklerinden biridir. SRC'nin en önemli avantajı, çoklu ışın ışınları kullanılarak tümör hacminin yüksek konformalite kapsamı ve çevredeki RAO'larda hızlı doz azaltımıdır (75). Fraksiyon sayısı arttığında bu tedaviye stereotaktik RT (SRT), ekstrakraniyal lezyonlara uygulandığında ise SBRT denir (76). SBRT'de fraksiyon başına çok yüksek doz nedeniyle, küçük tümörlü hastalar sıklıkla seçilir. Bu sayede çevredeki sağlıklı dokuların daha iyi korunmasıyla çok yüksek dozlar elde edilebilir ve olası yan etki olasılığı azaltılır (77).

SRC / SRT ve SBRT'DE toksisiteyi önlemek için tümörün tam yerini belirlemek, çevresindeki sağlıklı dokuları korumak ve keskin doz azaltımları sağlamak çok önemlidir. Bu amaçla planlama yapılırken güvenlik sınırlarının minimumda tutulması hedeflenmektedir. Her şeyden önce, hasta tedavi alanına uygun immobilizasyon sistemleri ile sabitlenebilir. Daha sonra BT, MRI ve/ veya pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT gibi görüntüleme teknikleri kullanılarak simülasyon yapılır. Simülasyon sırasında çekilen görüntüler 1-3 mm kesit aralığında olmalıdır. Planlanan dozu hastaya ulaştırmak için hedefin kesin yeri gereklidir. Bu amaçla, tedavi öncesinde veya sırasında elde edilen MV, kV veya Koni Işınlı BT görüntüleme ile hedefin konumu yüksek doğrulukla belirlenebilir(77).

RT yöntemlerinin amacı, hedef dokuda homojen bir doz dağılımı sağlamaktır. Ancak SRC/SBRT uygulamalarında tümörde ve yakınlardaki sağlıklı dokularda heterojen bir doz dağılımı elde edilmekte ve sıcak noktaların hedef dahilinde olması hedeflenmektedir. SRC/SBRT uygulamalarında fraksiyon başına doz artırılırken fraksiyon sayısı azaltılır. Bu nedenle stereotaktik tedavilerdeki dozlar geleneksel RT dozlarından farklıdır. Örneğin prostat kanserlerinde 3BKRT, fraksiyon başına 2 Gy'den 35 fraksiyonda 74-76 Gy kullanırken, SBRT ile fraksiyon başına 7.20 Gy'den 5 fraksiyonda 36 Gy uygulanır. Günlük fraksiyon dozunun yüksek olduğu bu şemaya "hipofraksiyone" tedavi denir (78).

2.2.1.5. Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (IGRT)

TPS'de planlanan doz dağılımı ve tedavi sırasında verilen doz dağılımı birçok faktöre bağlı olarak birbirinden farklılık gösterebilir. Bu faktörler, hastayla ilgili belirsizlikleri, kurulum belirsizliklerini ve fraksiyonlar arasındaki anatomi değişikliklerinden kaynaklanan belirsizlikleri içerir. IGRT, bu belirsizlikleri azaltmak ve tedavi doğruluğunu artırmak için RT sırasında yapılan bir görüntüleme prosedürüdür (79). IGRT kullanıldığında hedef hacimler ve RAO'lar arasında keskin doz kaymaları güvenli bir şekilde sağlanabilir. IGRT yöntemi ile hasta sadece tedaviden önce değil tedavi sırasında da görselleştirilebilir.

Böylece ışınlama sırasında oluşabilecek hatalar tespit edilir ve düzeltilir (hasta pozisyonu, yatak açısı vb. tedaviye devam edilir (80). Özellikle tedavi sırasında oluşabilecek en küçük değişikliklerin bile büyük hatalara neden olabileceği SRC/SBRT tekniği gibi RT modalitelerinde hastalar tedavi sırasında optik izleme veya solunum izleme yöntemleri gibi IGRT sistemleri ile takip edilmelidir. Böylece hastanın anatomik ve fiziksel hareketleri belirlenebilmekte ve SRC/SBRT tedavileri minimum hata ile uygulanabilmektedir (77).

2.3. Gamma Knife Radyocerrahi

2.3.1. Teknolojinin Gelişimi

Stereotaktik radyocerrahi; intrakraniyal neoplazmalarda, vasküler malformasyonlarda ve fonksiyonel bozukluklarda kullanılan, titizlikle hesaplanmış

iyonlaştırıcı radyasyon ışınlarının hedefe yönlendirilebildiği, invazif olmayan bir tedavi yöntemidir. 1906'da Horsley ve Clarke, stereotaktik lokalizasyonu belirlemek için kafatasına yerleştirilen bir çerçeveye anatomik koordinatların yerleştirilebileceği bir yöntem geliştirdiler (81). 1951'de Leksell, stereotaksi tekniğini bir kılavuz alet kullanarak radyoterapötik bir yöntemle birleştirdi ve stereotaktik radyocerrahi adını verdi ve tekniğin kullanımını başladı (82).

Leksell ve Larsson, 1967'de Sofiaehmnet – Stockholm'de ilk Gamma Knife stereotaktik radyocerrahi ünitesini açtılar (83). Leksell'in Gamma Knife Radyocerrahisi ile ilgili ilk raporu hastada dirençli ağrının tedavisinde 'Gammathalamotomi' tanımıyla ilgili iken, ilk tedavi edilen hasta 1967 yılında kraniyofarenjiyom olgusuydu (83). İlk prototip 179 kobalt 60 kaynağı içeriyordu ve genellikle işlevsel prosedürler için tasarlandı.

1975'in başından beri Karolinska Institutet'te yaygın olarak kullanılan ikinci nesil Gamma Knife ünitesi, vasküler malformasyonların ve kafa içi tümörlerin tedavisi için tasarlandı. Yarık şekilli olanlar yerine yuvarlak kolimatörlerin (4, 8 ve 14 mm) kullanılması, doz profiline kitleler için daha küresel ve daha uygun tedavi haline gelmesine izin verdi (84).

U Modeli: İlk Gamma Knife modelidir ve 1980'lerde kullanılmıştır.

B Modeli: U Modeli'nin geliştirilmiş bir versiyonudur ve daha fazla kullanılabilirlik ve radyasyon dozu kontrolü sağlamıştır.

C Modeli: Bu model (1999), daha fazla kolimatör seçeneği ve tedavi planlama özellikleri eklemiştir.

Gamma knife perfexion, 2006 yılında tanıtılan ve Gamma Knife cihazının bir sonraki versiyonu olan radyocerrahi sistemidir. Cihaz, Elekta Instruments tarafından tasarlanmıştır ve Temmuz 2006'da ilk hasta tedavisi Timona Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Bu model, daha modern bir tasarıma sahiptir ve önceki modellere kıyasla daha fazla sayıda Co-60 kaynağı (192 tane) içerir. Ayrıca, silindirik bir kolimatör yapısına sahip olarak daha hassas tedavileri mümkün kılar. Kolimatör, radyasyonun hedef bölgeye odaklanmasını sağlayan önemli bir bileşendir. Perfexion'un kolimatör yapısı,

diğer tasarımlardan farklı olarak radyasyon ünitesi içinde 4 mm, 8 mm ve 16 mm açıklıklara sahip olan 4, 8 ve 16 mm kolimatörleri içerir. Cihazın kolimatör yapısı 8 bölümden oluşmaktadır. Her bölümde 4 mm, 8 mm ve 16 mm kolimatör açıkları bulunmaktadır. Leksell Gamma Knife Perfexion, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan belirli bir bölgeye yoğun radyasyonu odaklayarak tümörleri veya diğer anormal büyümeleri tedavi etmek için kullanılan bir radyocerrahi cihazıdır (85) (Şekil 8).



Şekil 8. Gamma Knife Perfexion cihazı

Cihaz, hemisferik düzlemde yarı küresel bir yapıya yerleştirilmiş 192 adet Co-60 kaynağı içerir. Her bir Co-60 kaynağı, Ni-60'a bozunarak 1.17 ve 1.33 MeV'lik gamma ışınları üretir. Kaynakların ortalama enerjisi 1.25 MeV'dir. Kaynaklardan gelen ışınlar, tek bir merkezde birleştirilerek merkezde yüksek doz bölgesi oluşturur. Cihaz, geometrik yapısı sayesinde %30 ve %80'lik izodoz hattı ile sarılarak yüksek hedef dozu oluşturur. Cihazın geometrisi, hedef hacim dışında kalan normal dokulara daha düşük doz verilmesini sağlar. Özellikle %50'lik izodoz hattı için doz hızı, merkezdekinin yarısına eşittir, bu da çevredeki dokular için ek bir koruma sağlar. Doz hızı, kobaltın aktivitesi ile bağlantılıdır, bu nedenle merkezden uzaklaştıkça doz hızı hızla düşer. Özellikle düşük doz hızlarında (örneğin, 1 Gy/dk), ışınların biyolojik etkinliği azalır. Bu düşük doz hızı, çevredeki dokular için ek bir koruma sağlar (85).

Leksell gamma knife icon, tedavi hassasiyeti konusunda daha gelişmiş olanaklar sunar. Her hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre çerçevesiz tedavi, maske ile tedavi ve maske ile fraksiyonlu tedavi gibi çeşitli seçeneklere sahiptir. Bu, tedavinin daha kişiselleştirilebilir ve etkili olmasına olanak tanır. Icon modeli, gelişmiş teknolojik özelliklere sahiptir. Bu, tedavi planlaması ve uygulamasında daha yüksek hassasiyet ve güvenilirlik sağlar. Leksell Gamma Knife Icon, özellikle beyin ve kafa tabanındaki lezyonların tedavisinde kullanılan bir radyocerrahi yöntemidir (86).

Icon, çerçevesiz immobilizasyon hassasiyetinin çerçevesiz tedavilerle aynı seviyede olduğunu iddia eder. Bu, çerçevesiz tedavi seçeneğini çerçevesiz tedavilerle karşılaştırılabilir. Bu özellik, tedavi sırasında gerçek zamanlı izleme ve sürekli kalite kontrolü sağlar. Çerçevesiz immobilizasyonun etkinliğini artırarak tedavi hassasiyetini optimize eder. Icon, endüstri standardından altı kat daha iyi bir hassasiyetle hastayı gerçek zamanlı olarak izleyen bir hareket yönetimi sistemine sahiptir. Hasta, belirlenen eşik değerlerin dışına çıkarsa, sistem radyasyonu anında durdurabilir. Sisteme entegre edilmiş stereotaktik Cone Beam CT, Icon'a özgü bir özelliktir. CBCT ve MR görüntülerinin işlenmesi ile tedavi planı otomatik olarak hasta pozisyonundaki değişikliklere uyarlanır. Bu özellik, iletmek istediğiniz doz dağılımını, vermeyi planladığınız doz ile karşılaştırmanıza olanak tanır. Bu, tedavi sürecini sürekli olarak değerlendirme ve optimize etme olanağı sağlar (87) (Şekil 9).



Şekil 9. Leksell gamma knife icon (88)

2.3.2. Temel Ünite Dizaynı

Gamma Knife radyocerrahi temel ünite, kaynaktan hedef dokuya olan mesafe 40,3 cm'dir ve kobalt kaynakları merkezi gövdede bulunur. Mevcut 3 modelden U tipi kirişleri yarım küre şeklinde gönderirken, B ve C tipleri dairesel çalışır. İki farklı tasarım arasında oluşturulan doz profilleri farklılık göstermektedir. Doz profili hemisferik düzenlemede daha üstün-aşağı doğru dağılırken, dairesel düzenlemede daha sağ-sol uzantı görülür ve sellar ve parasellar bölgede yer alan lezyonlarda daha güvenli bir tedavi profili sağlanır. Çoklu kolimatör sisteminin tasarımı, her lezyon için uygun tedavinin planlanmasında çok önemli bir adımdır. En son kullanılan 4 boy kolimatör değiştirilebilir ve lezyonun büyüklüğüne ve konumuna göre seçim yapılır (89, 90).

2.3.3. Tedavi Planlaması

Leksell'in belirttiği gibi, radyocerrahi; patolojik veya patolojik olmayan dokunun dikkatlice planlanmış ve kesin olarak hedeflenmiş tahribatıdır (16). Tam yıkım, fonksiyonel parankimal nöroşirürjiyi uygun şekilde tanımlar. Komşu dokulardaki geç reaksiyonlar en aza indirilir. Bu nedenle gamma düzlemi içindeki hedef dokuya verilen hasarı sınırlamak tedavinin amacıdır. Keskin sınırları olan bir tedavi planı hedefle mükemmel bir uyum içinde iken çevre dokuyu etkilemeden korunmaya çalışılır. Bu planlamadaki incelik MR ve Anjiyografik incelemeler kullanılarak sağlanmaya çalışılmaktadır. Görüntülemelemedeki kusurlar planlamanın kalitesini olumsuz yönde etkiler (91, 92).

Düzensiz kenarlı lezyonlarda doğru planlamanın yapılmasında en önemli yardım, farklı büyüklükteki kolimatörlerin kullanılmasıdır. Bu, izosenter sayılarının değişmesine yardımcı olurken, ikincisi, izosenter içindeki dağılım miktarı değiştirilebilir ve son olarak, optik kiazma gibi önemli alan mahallelerinde blokaj kullanılarak hayati yapılar korunur (93).

Gamma plan yazılımı aksenal görüntülerden koronal ve sagittal rekonstrüksiyonlar oluşturduğundan, yalnızca yüksek çözünürlüklü, ince kesitli MR ham verileri kullanılır. Alınan verilerin yazılım programında işlenmesi ve yeniden yapılandırılmasıyla uygun tedavi planlaması yapılır. Yüksek çözünürlüklü MR görüntüleri ile subtraksiyon

anjiyografi görüntüleri birleştirilerek vasküler malformasyonların planlanmasında kullanılır (1).

2.3.4. Doz Belirlenmesi

Konvansiyonel radyoterapide geçerli olan doz-yanıt eğrisi ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyon olasılığı radyocerrahi için de geçerlidir. Progresyon halinde mortaliteye yol açması muhtemel lezyonlarda (malign glial tümörler) hastada komplikasyon gelişme olasılığının yüksek olması ve geçici nörolojik bozulma göz önünde bulundurularak yüksek doz tedavi planlaması uygulanır (94).

Özellikle, dozun uygulandığı hacim, radyocerrahide komplikasyon olasılığını geleneksel radyoterapiden daha fazla etkiler. Bu nedenle, ayrı komplikasyon ve hacim eğrileri oluşturmak gerekir. En son radyocerrahi dozları, normal beyin dokusunda hacme bağlı öngörülen riskler üzerinden hesaplanmaktadır. Dozu belirlemek için kullanılan standart algoritmalar, Kjellberg'in %1 izoeffekt çizgilerinden ve Flickinger'in ondan uyarlanmış lojistik formüllerinden hesaplanır (95-97).

Gama Radyasyonunun dozu Grey (Gy) olarak belirtilir. Bir kilogram doku tarafından emilen bir joule enerji olarak tanımlanır (98). Grey, hedef dokudan bağımsız olarak hesaplanır. Biyolojik dokudaki odak noktasından uzaklaştıkça, doku tarafından emilen enerji miktarı azalır. '% 50 izodoz XX Gy' genellikle uygulanan maksimum dozun yarısını ve dokuya yayılan miktarı gösterir (99).

Radyocerrahide doz planlamasında en önemli sınırlayıcı konulardan biri optik sınırlara ve kiazmaya verilen doz miktarıdır. Çeşitli merkezlerde farklı doz kısıtlamaları uygulanır. Ancak en çok kabul edilen, maksimum 8 Gy'ye izin verilmesidir. Bu doz miktarında optik hasar görülme oranı neredeyse sıfırdır. Optik sinirin sadece küçük bir noktada 10 Gy doz almasına da izin verilebilir (100).

Minimum 12 Gy marjinal dozun, tümör büyüme kontrolü için yeterli olduğu kabul edilmektedir. Marjinal doz, tümör hücrelerini hedef alarak büyümelerini kontrol etmeyi amaçlar. Eğer tümör, optik yapılardan güvenli bir mesafede bulunuyorsa, marjinal dozu artırmak mümkün olabilir. Bu, tümörün çevresindeki sağlıklı dokulara minimal zarar verirken etkili bir tedavi sağlamayı hedefler. (101).

2.3.5. Radyocerrahi Tekniği

Kullanılan teknik tüm Gamma Knife birimleri için aynıdır (102). Gamma Knife, beyin ve kafa tabanındaki lezyonları minimal invaziv bir şekilde tedavi etmek için kullanılır. Kullanılan tekniklerin standart bir protokolü vardır. Lokal anestezi uygulandıktan sonra, hastanın başına Leksell çerçevesi sabitlenir. Bu çerçeve, stereotaktik hedefleme için kullanılır ve tedavinin hassaslığını artırır. Leksell çerçevesini hastanın kafasına sabitlemek için vida fiksasyonu kullanılır. Bu, çerçevenin sağlam bir şekilde tutulmasını sağlar ve radyasyonun doğru bir şekilde hedeflenmesini sağlar. Çerçeve, 3 düzlemde ($x = 100$, $y = 100$ ve $z = 100$) değerlere sahip bir çerçevenin merkezine göre tasarlanmıştır. Bu, radyasyonun hassas bir şekilde yönlendirilmesini sağlamak için bir stereotaksi sistemi kullanıldığını gösterir. İdeal tedavi protokolünde, çerçevenin ortasındaki lezyonun mümkün olduğunca üç boyutlu bir düzlemde yerleştirilmesi hedeflenir. Bu, tedavinin maksimum etkinliğini ve yan etkilerin minimumunu sağlamak için önemlidir (103).

Çerçevenin uygulanmasının ardından tekrar görüntüleme yapılarak tedavi planlanır. Tedavi süreci, hastanın başına Leksell çerçevesinin uygulanması ile başlar. Ardından, tekrar görüntüleme yapılır. Bu görüntüleme, lezyonun konumu ve çevresindeki sağlıklı dokuların detaylı bir haritasını sağlar. Tedavi planlaması için Leksell Gamma Planı kullanılır. Bu program, hassas bir tedavi planı oluşturmak için gelişmiş bilgisayar tabanlı algoritmaları kullanır. Lezyonun boyutu, konumu ve çevresindeki dokuların durumu dikkate alınarak özel bir tedavi planı oluşturulur. Tedavi planı oluşturulduktan sonra, çerçeve üzerindeki koordinatlar ayarlanır. Bu aşamada, y (ön- arka) ve z (alt- üst) koordinatları belirlenir. Hasta daha sonra kullanılacak kolimatöre sabitlenir. Tedaviye başlamadan önce, hastanın kafasındaki çerçeve ile kolimatör arasındaki x (sağ- sol) koordinatları da ayarlanır. Koordinat ayarları tamamlandıktan sonra, tedaviye başlanır. Kobalt kaynağından gelen yüksek enerjili ışınlar, önceden belirlenen tedavi planına göre hassas bir şekilde hedeflenen lezyona yönlendirilir. Tedavi tamamlandıktan sonra, hasta dışarı çıkarılırken kobalt kaynağından bağlantısı kesilir (104).

2.3.6. Gamma Knife Biyolojik Etki Mekanizması

Gamma knife, patolojik doku üzerindeki etkisini iki önemli biyolojik mekanizma üzerinden gösterir. İlki gamma knife ile verilen radyasyonun hücre döngüsünün hangi aşamasında olduğu önemli olmaksızın hücre çoğalmasına etkisinin olmasıdır. İkincisi de endotelde meydana getirdiği uyarılma ile patolojik damarların lümenlerinde daralmaya yol açmasıdır (105).

2.3.7. Gamma Knife Kullanılan Klinik Uygulamalar

Gamma Knife radyocerrahisi, çeşitli nörolojik ve onkolojik durumların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu klinik uygulamalar; benign tümörler, beyin damar hastalıkları, malign tümörler ve fonksiyonel hastalıklardır.

Benign tümörler; menenjiyom, hipofiz adenomu, schwannomadır. Menenjiyomlar, beyin zarlarının (meninklerin) hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Hipofiz adenomu, hipofiz bezinden köken alan benign tümörlerdir. Schwannoma, sinir kılıfı hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir (106).

Beyin damar hastalıkları; arteriyovenöz malformasyon ve kavernomdur. Arteriyovenöz malformasyon, beyindeki arterlerle venalar arasındaki anormal bağlantılardır. Kavernom, beyindeki kan damarlarının anormal şekilde genişlediği bir durumdur (107).

Malign tümörler; metastatik tümörler ve gliomdur. Metastatik tümörler, vücudun başka bir bölgesinden beyine yayılan tümörler. Gliom, beyin dokusundan kaynaklanan, genellikle malign olan tümörlerdir (108).

Fonksiyonel hastalıklar; parkinson hastalığı, epilepsi ve trigeminal nevraljidir. Parkinson hastalığı, merkezi sinir sisteminin hareket kontrolü ile ilgili bir bozukluktur. Epilepsi, beyindeki anormal elektriksel aktivitenin neden olduğu nörolojik bir bozukluktur. Trigeminal nevralji, beşinci kranial sinirin neden olduğu şiddetli yüz ağrısıdır (109).

2.3.8. Gamma Knife Tedavisinin Komplikasyonları

Gamma Knife tedavisi, gamma ünitesinden hedeflenen hücreye çok farklı açılardan kısa bir süre boyunca titiz bir şekilde radyasyonun uygulanması prensibine dayanır. Gerçek bir cerrahi bıçak kullanılmaz, bu nedenle invaziv bir cerrahi işlem olmaz. Özellikle ilaçla tedavi edilemeyen kronik obsesif kompulsif bozukluğu olan bazı hastalarda Gamma Knife tedavisi faydalı olabilir. Bu durumda, radyasyonun belirli bir bölgeye odaklanması, semptomları hafifletebilir (110).

Gamma Knife radyocerrahisinden komplikasyon yaşayacak hastaların oranını belirlemek hâlâ zordur çünkü yayınlar doğru bir tahmin için gerekli ayrıntı düzeyini nadiren rapor eder. Parker ve ark.'larının (2020) çalışmasında herhangi bir komplikasyon yaşayan en yüksek hasta oranının %40 civarında olduğu görülmüş (111). Bununla birlikte, gamma Knife radyocerrahisi sonrası radyasyona bağlı tüm komplikasyonları birleştiren çalışmalar %75'ten fazla insidans bildirmiştir (112, 113).

Gamma Knife radyocerrahisinden komplikasyon yaşayacak hastaların oranını belirlemek hâlâ zordur çünkü yayınlar doğru bir tahmin için gerekli ayrıntı düzeyini nadiren rapor eder. Analizimiz, herhangi bir komplikasyon yaşayan en yüksek hasta oranının %40 civarında olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, gamma Knife radyocerrahisi sonrası radyasyona bağlı tüm komplikasyonları birleştiren çalışmalar %75'ten fazla insidans bildirmiştir. İşlem sırasında ve sonrasında bazı hastalarda kusma, mide bulantısı, lokal ağrı, saçlı deride şişlik, saç dökülmesi ve baş ağrısı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Ancak, bu yan etkiler genellikle nadir görülür ve tedavi sürecini takiben hafifler. Normal beyin dokusunun en az 10 cm³'ü 12 Gy'den daha yüksek dozlar aldığı anda radyonekroz riski %60'a çıkar (114, 115). Beynin büyük alanlarına uygulanan radyasyon, tedavi edilen bölgeye ve uygulanan radyasyon miktarına bağlı olarak bazı hastalarda beyin fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu etkiler arasında karakter değişiklikleri, zihinsel kayıp ve problem merkezileştirme bulunabilir. Tedavi sırasında ortaya çıkan belirtiler bazen ilaçlarla hafifletilebilir. Bu nedenle, hasta spesifik duruma bağlı olarak ilaç tedavisi de düşünülebilir. Gamma Knife tedavisi, belirli durumlar için etkili bir seçenek olabilir, ancak her hasta farklıdır ve tedavi kararları bir multidisipliner ekibin değerlendirmesini gerektirir (110).

3. MATERYAL METOT

Bu çalışma Ocak 2016 – Ocak 2023 yılları arasında 7 yıl süre içerisinde Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahi ABD servisine yönlendirilmiş ve beyin metastazı sebebiyle Gamma Knife yapılmış hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmada stereotaktik radyocerrahi tekniği olarak gamma knife baz alınmış ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bulunan ve hastaların tedavisinde kullanılan Gamma Knife (GK) Perfexion Cihazı ve dozimetrik ekipmanları kullanılmıştır. Dijital hastane çizelgelerinden alınan tıbbi kayıtlar ve görüntüleme verileri, sağlık kaydı yazılımı Probel ve E-nabız kullanılarak retrospektif olarak incelendi.

Gamma Knife tedavisi için tedavinin en başında, hastanın başına Leksell stereotaktik çerçeve takılır. Bu çerçeve, lokal anestezi altında dört noktadan vidalarla kafaya sabitlenir. Çerçeve takılmadan önce Kontrastlı MRG ve çerçeve yerleştirildikten sonra Beyin BT görüntüleri alınır. Bu görüntüler Gamma Knife Plan yazılımı yardımıyla birleştirilerek tümörün hassas bir şekilde hedeflenmesini sağlayacak bir tedavi planı oluşturulur. MR görüntülerinden lezyonun olduğu her kesitte detaylı çizim yapılarak tümörün 3 boyutlu konumu ve hacmi belirlenir. Tümörün konumu belirlendikten sonra gerekli doz ayarlamaları yapılır.



Şekil 10. Leksell Stereotaktik Çerçeve

Dışlama kriterleri:

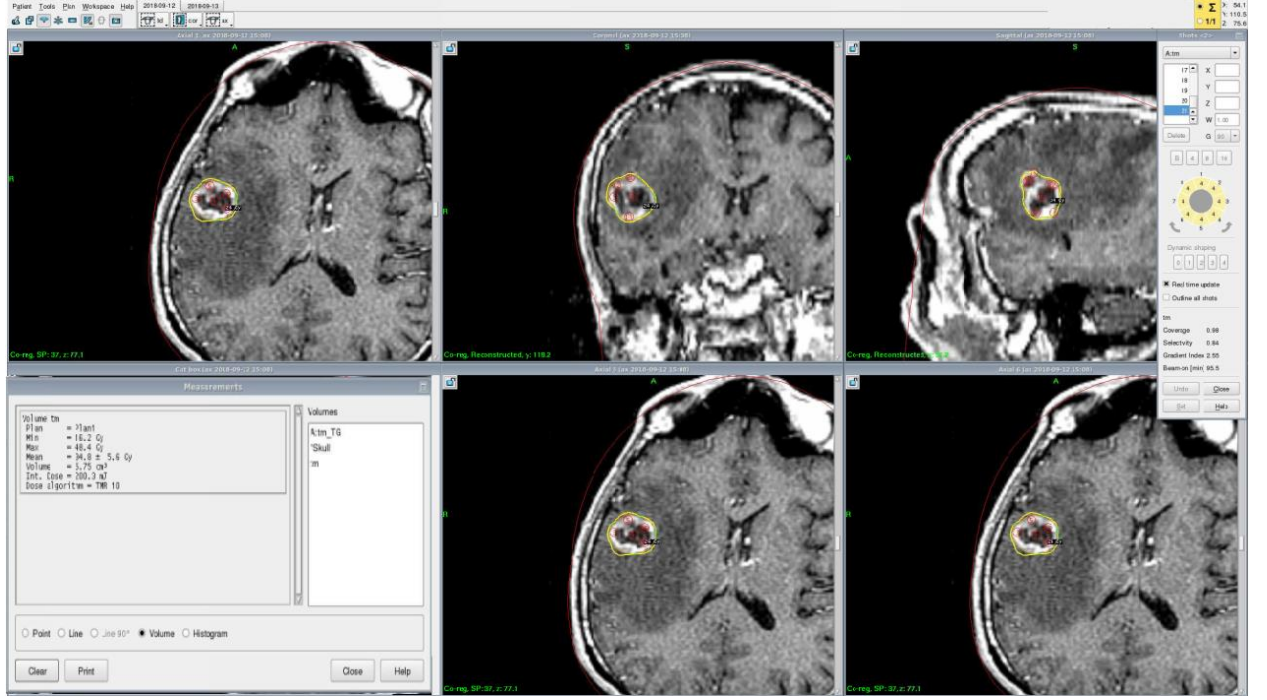
Cerrahi sonrası cerrahi loja GK yapılan hastalar,

Aynı lezyona tekrarlayan GK yapılan hastalar,

Dahil etme kriterleri:

18 yaş üstü yetişkin ve primer kanser metastazı bulunan hastalar,

Hastane yönetim bilgi sistemi ve E-nabız üzerinden GK uygulanmış hastaların primer patolojisi, kemoterapi, cerrahi, WBRT ve ek tutulum bölgesi kayıtları incelenerek kaydedilmiştir. GK plan programından da doz planlaması ve Pre-GK tümör hacmi bilgileri kaydedilmiştir. Çalışmadaki metastazın konumu için GK öncesinde hastanemiz bünyesinde yapılmış MRG görüntülerinin kaydı incelenmiştir. Gamma knife tedavisi uygulanmadan önceki tümör lokalizasyonu ve patolojisine göre kitleler gruplara ayrılmıştır; tedavi sonrası belirlenmiş olan zaman dilimlerindeki kontrol MRI'larındaki tümör hacmi OsiriX DICOM Viewer programı kullanılarak ölçüldü.



Şekil 11. Gamma Knife Planlama Ekranı



Şekil 12. GK sonrası Kontrol Volüm Ölçülmesi

Hastaların 12 aylık kontrolleri HBYS ve E-nabız üzerinden sorgulanarak MRG görüntülerinden metastazik tümörün GK sonrası durumu incelenmiştir. MRG görüntülemesinde tümörün davranışı için Benjamin ve ark. (116) belirledikleri kriterlere

benzer bir sınıflama kullandık. Buna göre kontrol MRG sonuçlarında tümöral doku aşağıdaki gibi değerlendirildi:

% 100 temizlendiyse	: Tam Yanıt
% 1-99 arası gerileme olduysa	: Parsiyel Yanıt
GK öncesine göre hacimde büyüme varsa	: Progresif

Karnofsky performans ölçeği: Hastalara Karnofsky performans skalasına göre değerlendirme yapıldı. Dr.Karnofsky tarafından 1948 yılında geliştirilen ölçek 1949 yılında Dr. Burchenal ve Dr. Karnofsky tarafından yeniden düzenlenmiştir (117). Ölçekte hastanın semptomları, günlük aktivitelerini yerine getirebilme durumu, bağımlılık durumu ve tıbbi bakım gereksinimi sorgulanır.100 puan normal sağlık durumunu gösterirken, onar puanlık azalmalarla fonksiyonlar giderek kötüleşir ve 0 puan ölüme karşılık gelir (118). Hastalar değerlendirme sonucuna göre 3 kısma ayrılır:

- A (% 80-100) kategorisindeki bireyler için özel bakım gerekmez, normal aktivitelerine devam edebilir ve çalışabilir;
- B (%50-70) kategorisindeki bireyler kişisel bakımlarını yardımla yapabilir ancak çalışamaz;
- C (%0-40) kategorisindeki bireyler kendi bakımlarını yapamaz ve hastalık hızla ölüme doğru ilerlemektedir.

Recursive Partitioning Analysis (RPA): Genellikle hastaların sağkalımını belirlemek için kullanılan bir sınıflandırma sistemidir. Bu yöntem, hastaları yaş, Karnofsky Performans Skoru (KPS) ve primer tümörün durumuna göre farklı sınıflara ayırarak bunların sağkalım üzerindeki etkisini incelemektedir. Literatürde RPA sınıflaması, beyin metastazlı hastaların sağkalımını belirlemede kullanılan bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

RPA sınıflamasında hastalar yaş, KPS ve primer hastalık durumuna göre;

Sınıf I; KPS \geq 70, yaş $<$ 65 ve primer hastalığı kontrol altında olan ve ekstra kraniyal tutulumu olmayan,

Sınıf II; diğer tüm hastalar,

Sınıf III; KPS <70 olan hastalar olarak üç sınıfta tanımlanmıştır (119).

Verilerin analizi

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir.

Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı(n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değeri olarak sunuldu.

- İki grup arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney U testi ve Üç grup arasındaki karşılaştırmada bağımsız gruplar Kruskal Wallis H testi kullanıldı.
- Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Pearsons Ki-kare uygulandı.
- Pearsons koralasyon analizi kullanıldı.
- Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmanın bulguları bu bölümde verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların klinik verileri Tablo 1’de verildi. Hastaların toplamda 103’ü (%26,7) kadın, 283’ü (%73,3) kadındır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 61,77’ydi.

Tablo 1. Hastaların Klinik Bulguları

		n	%
Cinsiyet	Kadın	103	26,7
	Erkek	283	73,3
		Ort±s.s.	Medyan (min-maks.)
Yaş		61,77±11,05	63 (23-92)

Beyin tutulumu lokasyonuna ilişkin bulgular Tablo 2’de verilmiştir. 874 farklı metastasdan 221’inin (%25,3) beyin tutulum lokasyonu pariyetal, 193’ünün (%22,1) serebellum, 190’unun (%21,7) frontal ve 120’sinin (%13,7) oksipital olduğu görüldü.

Tablo 2. Beyin Tutulumu Lokasyonuna İlişkin Bulgular

Beyin Tutulumu Lokasyonu	n	%
Bazal ganglio-Talamus	27	3,1
Frontal	190	21,7
Serebellum	193	22,1
Parietal	221	25,3
Temporal	85	9,7
Oksipital	120	13,7
Beyin Sapı	16	1,8
İnsula	22	2,5
Toplam	874	100,0

Primer tutulum bölgesine ilişkin bulgular Tablo 3’te verilmiştir. 874 farklı metastasdan 575 (%65,8) primer tutulum akciğerde, 122 (%14) primer tutulum memededir.

Tablo 3. Primer Tutulum Bölgesine İlişkin Bulgular

Primer Tutulum Bölgesi	n	%
Akciğer	575	65,8
Meme	122	14,0
Kolon	44	5,0
Prostad	19	2,2
Melanom	19	2,2
Mesane	14	1,6
Troid	13	1,5
Rcc	12	1,3
Over	8	,9
Rektum	5	,6
Pankreas	4	,5
Mide	2	,2
Hcc	2	,2
Diğer	35	4,0
Total	874	100,0

Hastaların gamma knife verilerine ilişkin bulgular Tablo 4’te verilmiştir. Hastaların tümör volüm ortalaması 1770,43, marjinal doz ortalaması 22,80gy, minimum doz 20,60gy, maksimum doz 45,34gy, ortalama doz 35,64gy ve ızodoz ortalaması 50,13gy’idi. GK süresi (dk) ortalaması ise 35,66’ydı.

Tablo 4. Tüm Hastaların Gamma Knife Verilerine İlişkin Bulgular

	Ort±s.s.	Medyan (min-maks.)
Volüm	1770,43±3766,60	425,80 (2,60-55800)
Marjinal doz	22,80±2,57	24 (11-30)
Minimum doz	20,60±5,03	20,70 (3,5-43,6)
Maksimum doz	45,34±5,89	48,10 (17,6-67,9)
Ortalama doz	35,64±6,01	35,50 (15,40-53,40)
Izodoz	50,13±1,78	50 (45-80)
GK süresi (dk)	35,66±24,48	26,45 (5-188,30)

Hastalara uygulanan ek işlemlere ilişkin bulgular Tablo 5'te verilmiştir. Hastalardan 378'ine (%97,9) kemoterapi, 67'sine (%17,4) cerrahi, 57'sine (%14,8) Pre-GK WBRT ve 63'üne (%16,3) Post-GK WBRT ek işlemleri uygulanmıştır.

Tablo 5. Hastalara Uygulanan Ek Tedavilere İlişkin Bulgular

		n	%
Kemoterapi	Var	378	97,9
	Yok	8	2,1
Cerrahi	Var	67	17,4
	Yok	319	82,6
Pre-GK WBRT	Var	57	14,8
	Yok	329	85,2
Post-GK WBRT	Var	63	16,3
	Yok	324	83,7

Hastalarda görülen ekstra tutulum bölgesine ilişkin bulgular Tablo 6'da verilmiştir. 210 hastada kemik, 85 hastada karaciğer, 67 hastada akciğer, 66 hastada böbrek ekstra tutulum için belirlenen bölgelerdir. 81 hastada ise ekstra tutulum yoktu.

Tablo 6. Ekstra Tutulum Bölgesine İlişkin Bulgular

	n	%
Akciğer	67	17,3
Kemik	210	54,3
Böbrek	66	17,1
Karaciğer	85	22,0
Kolon	2	0,5
Tiroid	4	1,0
Dalak,	4	1,0
Pankreas	4	1,0
Larinks	2	0,5
Prostat	1	0,
Safra Kesesi	1	0,3
Surrenal	1	0,3
Yok	81	20,9

Çoklu tutulum vardır % değeri ayrı hesaplanmıştır.

Beyin metastazı sınıflamaları ve 12 ay sonrası mortaliteye ilişkin bulgular Tablo 7’de verilmiştir. Karnofsky Performans Ölçeği ortalama puanı 75,63, medyan 80, minimum değer 20 ve maksimum değer 90’dır. Recursive partitioning analysis (RPA) göre 34 (%8,8) hasta class1, 273 (%70,5) hasta class 2 ve 80 (%20,7) hasta class 3 sınıfındadır. İşlemden 12 ay sonra 343 (%89,6) hasta ex iken 40 (%10,4) hasta sağlıklıdır. 3 hastanın sağkalım durumlarına ilişkin verilere ulaşılamamıştır.

Tablo 7. Karnofsky ve RPA sınıflamaları ile 12 Ay Sonrası Mortaliteye İlişkin Bulgular

	Ort±s.s.	Medyan (min-maks.)
Karnofsky Performans Ölçeği	75,63±10,40	80 (20-90)
		n (%)
Recursive Partitioning Analysis	Class 1	34 (%8,8)
	Class 2	273 (%70,5)
	Class 3	80 (%20,7)
Sağkalım	Yaşayan	40 (%10,4)
	Ex	343 (%89,6)

İşlem sonrası kontrollerdeki tümör boyutuna ilişkin bulgular Tablo 8’de verilmiştir. 3. ay kontrolü yapılan 433 kitlede tümör boyutu ortalama 1804,15mm³, medyan 800mm³, minimum değer 0 ve maksimum değer 19300’dur. 3-6 ay arası kontrolü yapılan 142 hastada tümör boyutu ortalama 2192,97mm³, medyan 1135mm³, minimum değer 0 ve maksimum değer 12600mm³tür. 6-12 ay arası kontrolü yapılan 77 hastada tümör boyutu ortalama 2781,32mm³, medyan 1170mm³, minimum değer 0 ve maksimum değer 37150mm³tür. Son kontrolü yapılan 520 hastada tümör boyutu ortalama 1932,86mm³, medyan 665mm³, minimum değer 0 ve maksimum değer 37150mm³tür.

Tablo 8. İşlem Sonrası Kontrollerdeki Tümör Boyutuna İlişkin Bulgular

	Ort±s.s.	Medyan (min-maks.)
3. ay kontrol (n=433)	1804,15±2552,13	800 (0-19300)
3-6 ay kontrol (n=142)	2192,97±2831,94	1135 (0-12600)
6-12 ay kontrol (n=77)	2781,32±5393,68	1170 (0-37150)
Son kontrol (n=520)	1932,86±3253,80	665 (0-37150)

Tutuluma göre GK uygulaması hesaplanmıştır (n=874).

Son kontrol hastanın 12 ay içindeki son kontrolünün yapıldığı ölçümleri içerir.

İşlem sonrası kontrollerdeki tümör varlığına ilişkin bulgular Tablo 9’da verilmiştir. 3. aydaki kontrolde 306 tümör, 3-6 ay arası kontrolde 106 tümör, 6-12 ay arası kontrolde 52 tümör ve son kontrolde 339 tümör vardı.

Tablo 9. İşlem Sonrası Kontrollerdeki Tümör Varlığına İlişkin Bulgular

	Yok	Var
3. ay kontrol	127 (%29,3)	306 (%70,7)
3-6 ay kontrol	36 (%25,4)	106 (%74,6)
6-12 ay kontrol	25 (%32,5)	52 (%67,5)
Son kontrol	181 (%34,8)	339 (%65,2)

Tutuluma göre GK uygulaması hesaplanmıştır (n=874).
Son kontrol hastanın 12 ay içindeki son kontrolünün yapıldığı ölçümleri içerir.

İlk ile son kontrol tümör boyutuna göre tanı yanıtına ilişkin bulgular Tablo 10’da verilmiştir. 59 (%11,2) hastada progresif, 282 (%53,3) hastada parsiyel ve 188 (%35,5) hastada tam yanıt alındı.

Tablo 10. İlk ile Son Kontrol Tümör Boyutuna Göre Tanı Yanıtına İlişkin Bulgular

			n	%
Tümör boyutu (İlk-son)	Progresif		59	11,2
	Parsiyel yanıt		282	53,3
	Tam yanıt		188	35,5

Cinsiyet ile metastasin tutulum verileri ve tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 11’de verilmiştir. Primer tutulum bölgesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,0001). Erkeklerde (%77,7) akciğer kanseri görülme oranı kadınlara oranla daha yüksekken, meme kanseri görülme oranı kadınlarda (%45,6) daha yüksekti. Cinsiyet ile lokasyon, kemoterapi, cerrahi, Pre-GK WBRT ve Post-GK WBRT arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 11. Cinsiyet ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

		Kadın (n=103)	Erkek (n=386)	p
Primer tutulum bölgesi	Akciğer	27 (%26,2)	220 (%77,7)	0,0001
	Meme	47 (%45,6)	2 (%0,7)	
	Diğer	29 (%28,2)	61 (%21,6)	
Lokasyon	Frontal	21 (%21,4)	58 (%22,4)	0,841
	Serebellum	29 (%29,6)	63 (%24,3)	
	Paryetal	25 (%25,5)	67 (%25,9)	
	Temporal	10 (%10,2)	27 (%10,4)	
	Oksipital	13 (%13,3)	44 (%17)	
Kemoterapi	Var	101 (%98,1)	277 (%97,9)	0,637
	Yok	2 (%1,9)	6 (%2,1)	
Cerrahi	Var	17 (%16,7)	50 (%17,7)	0,476
	Yok	85 (%83,3)	233 (%82,3)	
Pre-GK WBRT	Var	19 (%18,4)	38 (%13,4)	0,143
	Yok	84 (%81,6)	245 (%86,6)	
Post-GK WBRT	Var	20 (%19,4)	43 (%15,2)	0,200
	Yok	83 (%80,6)	240 (%84,8)	

Karnofsky ve RPA sınıflamaları ile cinsiyetin karşılaştırması Tablo 12’de verilmiştir. RPA Class ile cinsiyet karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p>0,05$). Karnofsky score ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,036$). Karnofsky score ortalaması kadınlarda (77,38) erkeklere (74,95) göre daha yüksekti.

Tablo 12. Karnofsky ve RPA Sınıflamaları ile Cinsiyetin Karşılaştırması

		Kadın (n=103)	Erkek (n=283)	p
RPA Class	Class 1	10 (%9,7)	23 (%8,1)	0,193
	Class 2	78 (%75,7)	195 (%68,9)	
	Class 3	15 (%14,6)	65 (%23)	
Karnofsky score	Ort±s.s.	77,38±9,80	74,95±10,53	0,036

Kontroldeki metastaz durumu ile metastazın tutulum verileri ve tedavi yöntemlerinin tedavi yanıtlarıyla karşılaştırılması Tablo 13’te verilmiştir. Primer tutulum bölgesi ile tedavi yanıtları arasında sınırda anlamlılık vardır ($p=0,054$). Akciğer kanseri olan hastalarda tam yanıt, meme kanseri olan hastalarda progresif, diğer kanser türleri olan hastalarda parsiyel yanıt daha yüksekti. Lokasyon, kemoterapi, cerrahi, Pre-GK WBRT ve Post-GK WBRT ile tedaviye yanıt türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 13. Kontroldeki Metastaz Durumu ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Tedavi Yanıtlarıyla Karşılaştırılması

		Progresif (n=59)	Parsiyel yanıt (n=282)	Tam yanıt (n=188)	p
Primer tutulum bölgesi	Akciğer	37 (%62,7)	165 (%55,8)	131 (%69,7)	0,054
	Meme	12 (%20,3)	53 (%18,8)	33 (%17,6)	
	Diğer	10 (%16,9)	64 (%22,7)	24 (%12,8)	
Lokasyon	Frontal	15 (%27,8)	53 (%20,6)	43 (%24,7)	0,391
	Serebellum	13 (%24,1)	62 (%24,1)	41 (%23,6)	
	Paryetal	14 (%25,9)	84 (%32,7)	44 (%25,3)	
	Temporal	8 (%14,8)	21 (%8,2)	16 (%9,2)	
	Oksipital	4 (%7,4)	37 (%14,4)	30 (%17,2)	
Kemoterapi	Var	30 (%100)	137 (%97,2)	90 (%98,9)	0,460
	Yok	0	4 (%2,8)	1 (%1,1)	
Cerrahi	Var	8 (%26,7)	27 (%19,3)	11 (%12,1)	0,144
	Yok	22 (%73,3)	113 (%80,7)	80 (%87,9)	
Pre-GK WBRT	Var	6 (%20)	22 (%15,6)	11 (%12,1)	0,538
	Yok	24 (%80)	119 (%84,4)	80 (%87,9)	
Post-GK WBRT	Var	7 (%23,3)	26 (%18,4)	14 (%15,4)	0,600
	Yok	23 (%76,7)	115 (%81,6)	77 (%84,6)	

RPA sınıflaması ve Karnofsky skorlamasının tedaviye yanıt türleri ile karşılaştırılması Tablo 14’de verilmiştir. RPA class ile tedaviye yanıt türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Karnofsky score ile tedaviye yanıt türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,044$). Buna göre tedaviye yanıt türlerinden tam yanıt 80,66 ortalama ile en yüksek orana sahipken, progresif yanıt 76,67 ortalama ile en düşük orana sahiptir.

Tablo 14. RPA Sınıflaması ve Karnofsky Skorlamasının Tedaviye Yanıt Türleri ile Karşılaştırılması

		Progresif (n=59)	Parsiyel yanıt (n=282)	Tam yanıt (n=188)	p
RPA Class	Class 1	2 (%6,7)	13 (%9,2)	16 (%17,6)	0,180
	Class 2	24 (%80)	118 (%83,7)	70 (%76,9)	
	Class 3	4 (%13,3)	10 (%7,1)	5 (%5,5)	
Karnofsky score	Ort±s.s.	76,67±9,59	78,87±7,66	80,66±8,03	0,044

Karnofsky score fark; Progresif- Tam yanıt

Mortalite ile metastazın tutulum verilerinin karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir. Primer tutulum bölgesi, lokasyon, kemoterapi, cerrahi, Pre-GK WBRT ve Post-GK WBRT ile mortalitenin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 15. Mortalite ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

		Ex (n=340)	Yaşayan (n=40)	p
Primer tutulum bölgesi	Akciğer	223 (%91,8)	20 (%8,2)	0,090
	Meme	40 (%81,6)	9 (%18,4)	
	Diğer	80 (%87,9)	11 (%12,1)	
Lokasyon	Frontal	70 (%89,7)	8 (%10,3)	0,249
	Serebellum	86 (%94,5)	5 (%5,5)	
	Paryetal	82 (%90,1)	9 (%9,9)	
	Temporal	30 (%81,1)	7 (%18,9)	
	Oksipital	50 (%89,3)	6 (%10,7)	
Kemoterapi	Var	333 (%89,8)	38 (%10,2)	0,584
	Yok	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
Cerrahi	Var	59 (%89,4)	7 (%10,6)	0,567
	Yok	280 (%89,5)	33 (%10,5)	
Pre-GK WBRT	Var	50 (%89,3)	6 (%10,7)	0,532
	Yok	290 (%89,8)	33 (%10,2)	
Post-GK WBRT	Var	54 (%90)	6 (%10)	0,576
	Yok	286 (%89,7)	33 (%10,3)	

RPA sınıflaması ve Karnofsky skorlamasının mortalite ile karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir. RPA Class ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Buna göre class 1'deki hastaların %45,5'i, class 2'deki hastaların %8,2'si ve class 3'deki hastaların 3,8'i 12 ay sonraki kontrollerinde yaşamlarına devam etmekteydi. Karnofsky score ortalamaları ile mortalite değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Buna göre Karnofsky scorede yaşayanların değerleri (82,25) ex'lere (74,74) oranla daha yüksekti.

Tablo 16. RPA Sınıflaması ve Karnofsky Skorlamasının Mortalite ile Karşılaştırılması

		Ex Yok (n=340)	Yaşayan Var (n=40)	p
RPA Class	Class 1	18 (%54,5)	15 (%45,5)	0,0001
	Class 2	245 (%91,8)	22 (%8,2)	
	Class 3	77 (%96,3)	3 (%3,8)	
Karnofsky score	Ort±s.s.	74,74±10,26	82,25±9,74	0,0001

RPA Class ile beyin tutulum verilerinin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 17'de verilmiştir. RPA Class ile primer tutulum bölgesi, kemoterapi, Pre-GK WBRT, Post-GK WBRT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). RPA Class ile cerrahi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,010$). Class 1'dekilerin %7,5'inde, class 2'dekilerin %58,2'inde ve class 3'tekilerin %34,3'ünde cerrahi yapılmıştır. RPA Class ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Class 1'deki hastaların %5,3'ü, class 2'dekilerin %72,1'i, class 3'tekilerin %22,6'sı ex olmuştur.

Tablo 17. RPA Class ile Metastazın Tutulum Verileri ve Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

	RPA Class	Class 1 (n=34)	Class 2 (n=272)	Class 3 (n=80)	p
Primer tutulum bölgesi	Akciğer	21 (%8,5)	175 (%70,9)	51 (%20,6)	0,437
	Meme	4 (%8,2)	39 (%79,6)	6 (%12,2)	
	Diğer	9 (%9,9)	59 (%64,8)	23 (%25,3)	
Lokasyon	Frontal	7 (%8,9)	57 (%72,2)	15 (%19)	0,962
	Serebellum	5 (%5,4)	69 (%75)	18 (%19,6)	
	Paryetal	10 (%10,8)	63 (%68,5)	19 (%20,7)	
	Temporal	4 (%10,8)	26 (%70,3)	7 (%18,9)	
	Oksipital	5 (%8,8)	39 (%68,4)	13 (%22,8)	
Kemoterapi	Var	33 (%8,7)	265 (%70,1)	80 (%21,2)	0,184
	Yok	0	8 (%100)	0	
Cerrahi	Var	5 (%7,5)	39 (%58,2)	23 (%34,3)	0,010
	Yok	29 (%9,1)	233 (%73)	57 (%17,9)	
Pre-GK WBRT	Var	4 (%7)	38 (%66,7)	15 (%26,3)	0,510
	Yok	29 (%8,8)	235 (%41,7)	65 (%19,8)	
Post-GK WBRT	Var	5 (%7,9)	44 (%69,8)	14 (%22,2)	0,940
	Yok	28 (%8,7)	229 (%70,9)	66 (%20,4)	
Mortalite	Ex	18 (%5,3)	245 (%72,1)	77 (%22,6)	0,0001
	Sağlıklı	15 (%37,5)	22 (%55)	3 (%7,5)	

Tutulum bölgesi ile beyin lokasyonunun tümör hacim değişimine ilişkin bulgular Tablo 18’de verilmiştir. Akciğer tutulumu ile frontal bölge arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,544$, $p=0,000$). Buna göre ortalama kitle hacmi $602,68 \text{ mm}^3$ küçülmüştür. Akciğer tutulumu ile paryetal bölge arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,541$, $p=0,000$). Kitle hacminin ortalama $806,24 \text{ mm}^3$ küçüldüğü görüldü. Akciğer tutulumu ile temporal bölge arasında pozitif yönlü düşük düzey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,390$, $p=0,040$). Buna göre ortalama kitle hacmi $129,60 \text{ mm}^3$ büyümüştür. Akciğer tutulumu ile oksipital bölge arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,454$, $p=0,002$). Kitle hacminin ortalama $641,20 \text{ mm}^3$ küçüldüğü görüldü. Meme tutulumu ile serebellar bölge arasında pozitif yönlü yüksek

düzyey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0,731$, $p=0,000$). Buna göre ortalama kitle hacmi $850,49 \text{ mm}^3$ büyümüştür. Meme tutulumu ile paryetal bölge arasında pozitif yönlü orta düzey korelasyon ilişkisi vardı ($r=0, 0,416$, $p=0,048$). Kitle hacminin ortalama $386,22 \text{ mm}^3$ büyüdüğü görüldü.

Tablo 18. Tutulum Bölgesi ile Beyin Lokasyonunun Tümör Hacim Değişimine İlişkin Korelasyon Analizi

Tutulum bölgesi	Beyin lokasyon	n	r	p	Fark hacim (mm3)
Akciğer	Frontal	64	0,544	0,000	602,68 (-)
Akciğer	Serebellum	71	0,208	0,082	451,97 (-)
Akciğer	Paryetal	90	0,541	0,000	806,24 (-)
Akciğer	Temporal	28	0,390	0,040	129,60 (+)
Akciğer	Oksipital	43	0,454	0,002	641,20 (-)
Meme	Frontal	25	0,169	0,420	705,34 (-)
Meme	Serebellum	22	0,731	0,000	850,49 (+)
Meme	Paryetal	23	0,416	0,048	386,22 (+)
Meme	Temporal	8	0,196	0,642	284,15 (+)
Meme	Oksipital	7	0,609	0,146	620,41(-)

Primer kanser bölgesinin beyin metastaz lokasyonu ile ilk ve son volümlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular Tablo 19’da verilmiştir. Akciğer metastazına göre beyin tutulum lokasyonları arasında hem ilk hem de son volümde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak oksipital bölgede ilk volüm ile son volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,042$). Buna göre kitle boyutu son ölçümde ilk ölçüme oranla düşüktü.

Meme metastazına göre beyin tutulum lokasyonları arasında hem ilk hem de son volümde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Oksipital bölgede ise ilk volüm ile son volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,000$). Son ölçüm değerleri ilk ölçüm değerlerine oranla düşüktü. Frontal bölgede de ilk volüm ile

son volüm değerleri arasında istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık vardı ($p=0,054$). Buna göre de ilk ölçüm değerlerine oranla son ölçümdeki değerlerin düştüğü görüldü.

Diğer metastazlara göre beyin tutulum lokasyonları arasında hem ilk hem de son volümde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak oksipital bölgede ilk volüm ile son volüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,048$). Buna göre kitle boyutu son ölçümde ilk ölçüme oranla düşüktü.

Tablo 19. Primer Kanser Bölgesinin Beyin Metastaz Lokasyonu ile İlk ve Son Volümlerin Karşılaştırılması

Lokasyon	Frontal	Serebellum	Paryetal	Temporal	Oksipital		
Akciğer metastazı	İlk volüm	1385,79±2218,9	1509,95±2841,67	2193,08±4070,2	1086,35±2069,72	1486,84±6443,0	0,246
	Son volüm	830,56±1883,9	595,15±2149,48	719,22±1597,7	1029,29±2755,16	352,90±920,62	0,577
	Fark p	0,550	0,116	0,143	0,926	0,042	
Meme metastazı	İlk volüm	2167,76±5294,0	2731,63±4458,52	2180,78±3516,4	1258,80±1520,16	905,23±849,54	0,692
	Son volüm	361,90±681,3	2569,07±5793,61	2314,22±5554,9	871,25±1862,25	59,32±77,66	0,287
	Fark p	0,054	0,889	0,922	0,366	0,000	
Diğer	İlk volüm	1335,80±2791,6	2166,11±2809,49	2727,25±3671,2	3643,56±5634,40	2264,13±3495,6	0,221
	Son volüm	1080,89±2296,2	1008,62±1519,51	1467,57±2331,2	1467,57±2331,21	307,06±626,67	0,567
	Fark p	0,701	0,790	0,530	0,174	0,048	

Metastaz türlerine göre beyin metastaz lokasyonu ile tedaviye yanıt türlerinin karşılaştırılmasına ait bulgular Tablo 20’de verilmiştir. Akciğer metastazı kaynaklı beyin metastaz lokasyonları ile tedaviye yanıt türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Meme metastazı kaynaklı beyin metastaz lokasyonları ile tedaviye yanıt türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 20. Metastaz Türlerine Göre Beyin Metastaz Lokasyonu ile Tedaviye Yanıtlarının Karşılaştırılması

	Lokasyon	Progresif	Parsiyel yanıt	Tam yanıt	
Akciğer metasta zı	Frontal	10 (%29,4)	27 (%18,2)	27 (%22,1)	0,330
	Serebellum	8 (%23,5)	37 (%25)	28 (%23)	
	Paryetal	9 (%26,5)	53 (%35,8)	32 (%26,2)	
	Temporal	4 (%11,8)	12 (%8,1)	13 (%10,7)	
	Oksipital	3 (%8,8)	19 (%12,8)	22 (%18)	
	Tüm bölgeler	33 (%10,9)	149 (%49)	122 (%40,1)	
Meme metasta zı	Frontal	2 (%18,2)	14 (%29,8)	10 (%33,3)	0,631
	Serebellum	5 (%45,5)	13 (%27,7)	5 (%16,7)	
	Paryetal	2 (%18,2)	13 (%27,7)	9 (%30)	
	Temporal	2 (%18,2)	3 (%6,4)	9 (%30)	
	Oksipital	0	4 (%8,5)	3 (%10)	
	Tüm bölgeler	11 (%12,5)	47 (%53,4)	30 (%34,1)	

5. TARTIŞMA

Yetişkinlerde akciğer (%36-64), meme (%15-25) ve melanom (%5-20) beyin metastazlarının en sık görülen kaynaklarıdır(120-122). Daha az sıklıkla kolon, rektum, böbrek, prostat, testis, yumurtalık ve sarkomlardan kaynaklanan kanserler görülür (122). Genel olarak herhangi bir kötü huylu tümör beyine metastaz yapabilir. Beyin metastazı olan hastaların %10-15'inde primer bölge bilinmemektedir. Primer tümörlerin beyin parankimine yayılma eğilimi (“nörotropizm”) farklılık gösterir ve melanom (hastaların %20-45'i), küçük hücreli akciğer kanseri, koryokarsinom ve germ hücreli tümörler için yayılma eğilimi daha yüksektir. Fakat melanom görülen hasta grubunun popülasyonu daha düşük olduğu için klinikte daha az melanom metastazına rastlanıyor (123). Beyin metastazları genellikle jinekolojik, akciğer, karaciğer veya kemiğin sistemik metastazlarına benzer şekilde birincil kanserin ilerlemesinin nispeten son aşamasında ortaya çıkar ve bu nedenle negatif bir prognostik işaret olarak kabul edilir. Daha az görülme sıklığına sahip beyin metastazlarına sahip olan hasta grubu daha sık görülen akciğer veya meme kanseri metastazlarına sahip hasta grubu ile karşılaştırıldığında, daha nadir görülen metastaz çeşidine sahip hasta grubunun sistemik tablolarının daha kötü olduğu görülmüştür (121, 124). Akciğer kanseri hastalarının %20'sinde beyin metastazı gelişir ve prognoz önemli ölçüde daha kötüdür; aktif tedaviye rağmen ortalama sağkalım yaklaşık 6 ay olduğu bildirilmiştir (125). Meme kanseri, metastaz yapan beyin tümörünün ikinci en yaygın kaynağıdır ve metastazların yaklaşık %10-15'i meme kanserinden kaynaklanmaktadır (126). Çalışmamızda beyinde oluşan her bir metastazı ayrı ayrı değerlendirdiğimizde 575 tutulum ile akciğer en fazla primer kanser türüydü. Meme %14 ile ikinci sıradayken diğer kanser türlerinin bulguları tablo 2'de verildi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu ve benzer sonuçlar vardı.

Akciğer metastazının GK ile tedavisinin incelendiği bir çalışmada erkekler %71 ile çoğunluktadır (127). Meme kanseri, kadınlarda beyin metastazlarının en yaygın kaynağıdır ve meme kanserli kadınların %5-15'inde beyin metastazı geliştiği tahmin edilmektedir (128). Bizim çalışmamızda 283 erkek ve 103 kadına ait toplamda 874 metastatik kitle çalışmaya dahil edildi. Akciğer metastazları erkeklerde %89,1 oranıyla daha fazlayken meme metastazlarında kadınlar %95,9 ile daha fazlaydı. Diğer

metastazlarda ise erkekler %67,8 ile daha fazlaydı. Çalışmaya dahil edilen erkekler kadınlara göre 2,74 kat daha fazla olduğu için diğer metastazlardaki yüksekliği normal kabul ettik. Buna karşın akciğer metastazlarındaki erkeklerin bariz fazlalığı bağımlılık yapıcı maddeleri (sigara, nargile, alkol vb.) kullanım oranlarının daha yüksek olduğundan kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Çoğu kanser türünde BM sıklığı yaşla birlikte artar. Birincil kanser tanısı sırasında BM'nin varlığına ilişkin verilerde metastaz görülme sıklığı yaş arttıkça artar ve 60 yaş ortalaması vardır (129). Akciğer kanseri en sık görülen kanser türü ve tanı aşamasındaki yaş ortalaması 47-68 aralığında seyretmektedir (7, 48, 124). Daha önceki bir çalışmada, metastatik beyin tümörlerinin görülme oranları yaşa göre tahmin edilmiş ve en yüksek görülme oranının 65-74 yaş aralığında olduğu ve görülme sıklığının 100.000'de 53,7 olduğu bulunmuştur (130, 131). Çalışmamızda 61,77 yaş ortalamasındaki hasta grubumuzun 23-92 yaş aralığında ve literatür ile benzer olduğunu gördük.

Tüm BM vakalarının %42-47'sinin soliter metastaz olduğu tahmin ediliyor (53, 132). Daha yeni araştırmalar, tüm primer tümör histolojilerindeki bireylerin %72,2'sinin soliter BM'ye sahip olduğunu (133) ve bireylerin yaklaşık %37'sinin en az üç tümöre sahip olduğunu bulmuştur (134). Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmamızdaki hastaların soliter veya çoklu metastaza sahip olması bilgisi elimizde vardı. Kanser türlerini histolojik olarak detaylandırmadığımız için çalışmadaki vaka serimizde karşılaştırma yapmadık. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından birisi olarak kabul edilebilir.

GK radyocerrahisi, stereotaktik çerçeveler veya görüntü rehberliği kullanılarak hedefin kesin lokalizasyonu ile tek, yüksek dozlu bir radyasyon tedavisidir. Çoklu ışınların hedef üzerinde yakınsaması oldukça terapötik bir etki sağlarken, çevredeki normal yapılara dik doz düşüşü hasar riskini en aza indirir. Beyin metastazlarının çoğu, küçük boyutu, sferoid şekli ve farklı patolojik sınırları nedeniyle SRS için ideal bir hedefi temsil eder (135). 2000 yılında yayınlanan bir çalışma GK uygulama dozlarını, tümör çapı ve hacmi ile ters ilişkili olarak ortaya koymuştur. Primer beyin tümörlerinde veya beyin metastazlarında maksimum tolere edilen SRS dozları

tanımlanmıştır: çapı 20 mm ve altı olan kitleler için 24 Gy, 21-30 mm için 18 Gy ve maksimum çap için 31–40 mm için 15 Gy (136). Son yıllardaki metastazlardaki GKRS stratejisi de benzer olarak ilerlemektedir. GK marjinal dozu belli sınırlamalar dahilinde(tümör büyüklüğü, korunması gereken dokulara yakınlığı) 24Gy olarak kullanılmıştır (137). 2023 yılında yapılan bir çalışmada tümör volümü 4mm³-10cm³ boyutları arasında değişen kitlelere GK radyocerrahi uygulanırken marjinal doz 20-24GY aralığında kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda hastanın ihtiyacı ve genel sağlık durumuna göre 11-30Gy aralığında marjinal doz verildi ve ortalama marjinal dozumuz 22,80Gy idi. Minimum doz ortalaması 20,60Gy, maksimum doz ortalaması ise 45,34Gy’idi İzodoz ortalamamız 50,13Gy idi. Hastaların %76’sına 24 Gy marjinal doz verildi. Medyan marjinal doz 24 Gy olmasına rağmen büyük tümör boyutlarında sağlıklı beyin dokusunun nörotoksositeye maruz kalmaması ve korumaya alınacak dokuların (kohlea, optik sinir, kiazma, lens vb.) belli dozların üstüne maruz kalmaması için doz ayarlaması yaptık.

Hastalarımıza primer kanser tanısı sonrasında onkoloji kliniğinde standart olarak kemoterapi uygulanmıştır. 8 hastaya komorbiditeleri ve ileri yaşlarının getirdiği riskler nedeniyle kemoterapi uygulanmadı.

WBRT, beyin metastazı olan çoğu hasta için standart tedaviydi çünkü hızlı bir şekilde başlatılabiliyordu, yaygın olarak bulunabiliyordu, semptomların hafifletilmesini sağlıyordu ve hem görünür hem de görüntüleme yöntemlerinde henüz tespit edilemeyen hacimdeki lezyonları tedavi ediyordu (138). Her ne kadar WBRT beyin metastazı olan hastalar için özellikle çoklu lezyonları olanlar arasında hala en yaygın kullanılan tedavi olmaya devam etse de radyoterapi son yıllarda GKRS gibi odaklanmış radyasyon tekniklerine doğru giderek daha fazla yönelmiştir (139). Son yıllarda WBRT'nin bilişsel yan etkileri giderek daha fazla fark edildikçe (yorgunluk, uyku hali, öğrenme ve hafıza bozuklukları), sınırlı sayıda beyin metastazı olan hastalar için GKRS tercih edilen tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. GKRS ayrıca önemli ölçüde daha az bilişsel işlev bozukluğu ve yorgunluğa neden olur (140) ve ikincil sistemik tedaviler de minimum gecikmeyle gerçekleştirilebilir (141). ABD ve Avrupa kılavuzları, sınırlı beyin metastazı olan hastalar için GKRS'ye WBRT'nin eklenmesine yönelik tavsiyede bulunmuştur. Son yıllarda 3ten fazla metastaza sahip olgularda sıkça

GKRS kullanılmış ve 2-4 arası metastaza sahip grup ile 5-10 arası metastaza sahip grup karşılaştırıldığı zaman benzer sağ kalım süreleri olduğu görölmüştür. (142, 143). Başka bir çalışmada ise 1-3 arası metastazı olan hastalar için sadece GKRS yapılmasının GKRSnin WBRT ile desteklenmesin göre daha maliyet etkin olduğu bulunmuştur (144). Fakat 1-4 arası metastaza sahip hastalarda sağ kalım açısından bir değişiklik olmasa da WBRT almayan hastalarda relaps olmasının daha muhtemel olacağı da göz önünde bulundurulmalıdır (111).

Beyin metastazı olan hastalarda WBRT sonrası nörobilişsel düşüş, uzun süreli hayatta kalanlar için en endişe verici komplikasyonlardan biridir (145). Bizim alışmamızda WBRT GK öncesi veya GK sonrası radyasyon onkologları tarafından planlanmıştır. Hastalarımıza GK öncesi (%14,8) ve GK sonrasında (%16,3) WBRT uygulandı. GK öncesi WBRT yapılan hastalarda %10,2 ve GK sonrası WBRT yapılan hastalarda %10,3 oranında sağkalım olduğunu gördük. Hasta grubumuzda sadece GK alan veya WBRT ve GK alan hastaların 1 yıllık sağkalımında benzer sonuçlar vardı. Sonuçlarımız 983 hastayla yapılan bir çalışmadaki WBRT ile GK uygulamalarının sonuçları ile uyumludur (146). GK öncesi veya sonrasında WBRT alan hastaların ortalama %10 sağkalımı varken WBRT almayan hastalarda da sağkalım oranımız benzerdi ve WBRT'nin sağkalımda etkisinin olmadığını düşünüyöruz. Buna karşın WBRT uygulamasının hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecek komplikasyonları literatürde tanımlanmış olmasına rağmen asıl odağımız metastazlarda GK etkinliği olduğu için WBRT sonrası komplikasyonlar ve bu komplikasyonların sağkalıma etkisini araştırmadık. Prospektif yapılacak çalışmalarda WBRT ile GK kombine tedavi protokollerinin hastanın yaşam kalitesini etkileyecek komplikasyonlarının incelenmesi gerektiğini düşünüyöruz.

2006-2017 yılları arasında kaydedilen 2473 hastadan oluşan çok uluslu bir kohortta, meme kanseri beyin metastazlarının tanısı konulduğu andan itibaren genel sağkalım ile ilişkili faktörler arasında Karnofsky skorunun kötüleşmesi gösterilmiştir (147, 148). Sperduto ve ark. meme kanserleri metastazlarında Karnofsky skoruna ve sağ kalımın ilişkili olduğunu bildirmiştir (149). GK üzerinde yapılmış bir çalışmada KPS skoru 70 üstü olan hastaların %75,24 oranında olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tümör volümü 1 cm³ medyan değerini bildirilirken hastaların 3 aylık

kontrollerinde %13,6'sında tam yanıt, %40,2'sinde kısmi yanıt ve %6,3'ünde progresif tümör patolojisi bildirilmiştir. KPS skorunun sağkalıma etkisi ise yaptıkları regresyon modelinde hastanın sağkalımında önemli bir etken şeklinde gösterilmiştir (150). KPS skorlarına göre sağkalımın hesaplandığı bir çalışmada 65 yaş altı beyin metastazı olan ve KPS skorunun 70 üstü olduğu hasta grubunda sağkalımın 7,1 ay ortalama olduğu bildirilmiştir (151). Bizim çalışmamızda ortalama KPS skoru 75,63 olarak bulundu. Kadınlarda KPS skorunun ortalama 77,38 ve erkeklerde ortalama 74,95 olduğunu bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiğini gördük. Bu durumun kadınlardaki primer kanser tutulumunun yüksek oranda memede, erkeklerde ise akciğerde olmasına bağlıyoruz. Erkeklerin KPS skor ortalamasının daha düşük olmasını akciğer kanserinden kaynaklanan komorbiditeye bağlıyoruz. Bu düşüncemizi KPS skorunu 80 altı dahil etme kriteri bulunan bir çalışmada hastaların %35'inin primerinin akciğer kanseri ve %17'sinin primerinin meme kanseri olması da doğrulamakta (152). GK sonrası 12 ay süresince olan kontrollerde tam yanıt ile sonuçlanan hasta grubunda KPS skoru 80,66'ya yükselirken progresif davranışlı beyin metastazlarında bu oran 76,67 ile başlangıç skorlarına benzer seyretti. 12 aylık kontrollerde KPS skoru ile metastaz davranışları arasındaki ilişkiye benzer şekilde sağkalımda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemledik. 12 ay sonunda yaşayan hastaların başlangıç KPS skoru ortalama 82,25'ti. Buna karşın ex olan hastaların başlangıç KPS skoru ortalaması 74,74 şeklindeydi. Sonuç olarak KPS skorunun GK sonrasında hastanın sağkalımında ve tümörün 12 ay sonraki davranışında önemli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz. Sonuçlarımız literatürdeki benzer oranların bulunduğu yayınlarla uyumluydu.

Prognostik faktörler, hastanın beyin metastazlarının ne kadar agresif tedavi edileceğinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG), 15 yıl önce , beyin metastazı olan 1200'den fazla hastayı kapsayan 3 ardışık RTOG çalışmasından elde edilen verilere dayanan bir prognostik skor olan yinelemeli bölümlenme analizini (RPA) geliştirdi (119). RPA, yeni teşhis edilen beyin metastazı olan hastalarda sağkalımı öngörmek için kullanılan ilk ve en basit yöntemlerden biridir. Hastaların RPA sınıflandırmasına göre sınıflandırılan ortalama sağkalım süresi, RPA sınıf I, II ve III için sırasıyla 31, 7 ve 2 aydı. RPA'nın, cerrahi rezeksiyon veya radyasyon tedavisi ile tedavi edilen beyin metastazı olan hastaları

farklı prognostik gruplara ayırdığı birçok çalışmada doğrulanmıştır (119). Bizim çalışmamızdaki hastaların %8,8'i Class 1, %70,5'i Class 2 ve %20,7'si Class 3 olarak gruplandırıldı. RPA sınıflandırmasında Class 2 202 hasta vardı ve bu hastaların 118'inin kontrol tümör davranışı parsiyel yanıt sınıfına girmiştir. Bunun yanında Class 1 hastaların çoğunluğunda kontrol tümör davranışı tam yanıt olurken progresif tümör davranışı Class 1'de %6,7 oranındaydı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol tümörde progresif tümör davranışı olan hastaların çoğu Class 2 ve Class 3 gruplarındaydı. Bu sonuçlar RPA sınıflamasının hesaplanmasında tahmin edilebilir ve beklenen sonuçlardı.

Geleneksel olarak, mikrocerrahi rezeksiyon ve tüm beyin radyoterapisi (WBRT), meme kanseri metastazının tedavisinde yaygın olarak uygulanmıştır (153, 154). Geçtiğimiz yıllarda, GK radyocerrahisi de beyin metastazlarının tedavisinde olası bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır (155-157). GK radyocerrahisi, WBRT ile birlikte yardımcı tedavi olarak kullanılmıştır (146, 154). Çok sayıda retrospektif ve prospektif seri, GKRS'nin tek başına meme kanseri metastazları üzerindeki güvenilirliğini ve faydalı etkilerini ortaya koymuştur (158). Meme kanseri metastazlarının yönetimi için stereotaktik olarak yönlendirilen yüksek hassasiyetli ışınlamayı içeren radyasyon tekniklerindeki hızlı gelişmeler, meme kanseri kaynaklı metastazı olan hastalarda hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur (158). GKRS uygulandıktan sonra meme kanseri kaynaklı metastazı olan hastaların hayatta kalma oranının %7 olduğu (159, 160) ve ortalama hayatta kalma süresinin 33 ay olduğunu gösterilmiştir (161). Bunun yanında Nieder ve ark. beyin metastazı olan 113 hastanın sonuçlarını analiz etmişler ve RPA sınıflandırmasının 4 veya daha fazla beyin metastazı olan hastalarda sağkalımı öngörmediğini bildirmişlerdir (162). RPA class 3 hastalarda ise hayatta kalma süresi 5 ay ortalama olduğu bildirilmiştir (161). Akciğer primerli metastaslarda RPA sınıflamasına göre sağkalım class 1 için 15 ayken Class 2 için 12 ay ve Class 3 için 5 ay olarak ölçülmüştür (163). Bizim çalışmamızda da RPA sınıflaması ile hastaların sağkalımları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık gördük. Buna göre Class 1 hastaların %45,5'i yaşarken Class 2 hastaların %8,2'si ve Class 3 hastaların %3,8'i hayatta kalmıştır. Bu dağılım literatürde belirtilen dağılım ile paralellik gösterdi. Literatürde RPA sınıflaması ile sağkalımı inceleyen çalışmalarda

ortalama yaşam süresini incelemişlerdir. Bizim çalışmamız retrospektif olarak ve HBYS ile E-nabızdaki verilerin taranması yöntemi ile kurgulanırken Gk sonrası ortalama yaşam sürelerine ulaşılamamıştır. Bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. İleride yapılacak çalışmalarda sağkalımın hesaplanmasında ortalama yaşam süresinin incelendiği geniş kapsamlı bir tarama yönteminin kullanılması gerektiğini düşünüyoruz.

Standart tedavi, WBRT veya cerrahiyle kombine edilmiştir (164). Beyin metastazı olan hastalar WBRT ile tedavi edildiğinde hayatta kalma oranları 3-6 ay arasında raporlanmıştır (165). GKRS ile çevredeki normal beyin dokusunun minimum düzeyde radyasyona maruz kalması ve hedef lezyona yüksek doz radyoterapi uygulanabilmesi GKRS ve WBRT arasındaki önemli bir farktır. GKRS genellikle 1 günlük bir tedavi gerektirir. Tek beyin metastazı olan ve Karnofsky skoru iyi olan hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası WBRT eklenmesinin sadece cerrahiye kıyasla hayatta kalma süresini 12 aya kadar arttırdığı bildirilmiştir (9, 166). Ancak, ameliyat sonrası WBRT, çoklu beyin metastazı olan hastalar için çok yıkıcıdır ve dolayısıyla bu hasta grubunda uygulanabilirliği çok düşüktür (166, 167). Metastatik lezyonlarda tek başına GK ve rezeksiyon sonrası tümör yatağına eş zamanlı GK uygulanması, çoklu metastazı olan hastalarda WBRT'nin ertelenmesini düşündürmüştür. GK ile destekleyerek WBRT'yi erteleme WBRT'nin geçmiş sonuçlarıyla karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar verdiği bazı çalışmalar mevcuttur (168, 169). Postoperatif WBRT ile ilgili randomize bir çalışma, 1 yıllık lokal kontrol oranının %90 civarında olduğunu göstermiştir (170). SRS tedavisi ile ortalama sağkalım 7-14 aya çıkmıştır (171, 172). Akciğer kanserinde GKRS ile tedavinin prognoz olasılığı %33-48 arasında gösterilmiştir (173, 174). Bizim çalışmamızın odak noktasının GK'nın metastazlar üzerine olan etkisi olması sebebiyle cerrahi ve WBRT birlikteliğinin GK ile kombinlenmesinin getirdiği avantajlar veya dezavantajlar üzerinde durmadık; ileride yapılacak olan çalışmalarda bu konu üzerinde de durulması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda cerrahi yapılan hastalar özelinde gördüğümüz önemli bir husus ise cerrahi yapılan 67 hasta ve RPA sınıflaması arasında istatistiksel olarak bir sonuç almamızdır. Class 1 hastalarda cerrahi 5 hastada uygulanırken hastaların çoğunluğunun Class 2 ve 3'te yoğunlaştığını gördük. Ayrıca çalışmamızda cerrahi ile GK arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu ve çalışmamız GK

uygulaması ve Post-GK sonuçlarına odaklandığı için metastaslarda cerrahi ile ilgili veri toplamadık. İleride yapılacak çalışmalarda bu konunun ele alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Akciğer primerli beyin metastazlarında GK sonrası tümör büyüme oranının araştırıldığı çalışmalarda tümör büyüme kontrolü oranının %76,9 oranında olduğu bildirilmiştir (163). Benzer çalışmalarda da tümör büyüme kontrolü %70-100 oranında olduğu bildirilmiştir (156, 175). Bir ve ark. akciğer primerli beyin metastazlarında tam yanıt oranının %45,7 ve parsiyel yanıt oranının %31,2 olduğunu bildirmiştir (163). Bizim çalışmamızda akciğer primerli metastaslarda yaptığımız korelasyon analizinde frontal, paryetal, oksipital loblarda ve serebellumda tümörlerin genel davranışı parsiyel veya tam yanıt lehineydi. Bunun yanında temporal lobda tüm hastalarda ortalama tümör boyutu küçülmesine rağmen progresif tümörlerin davranışları daha agresif büyüme oranları sundu. Tablo 19'da tüm tümör boyutlarındaki ilk volüm ile son volüm arasındaki küçülme oranları sadece temporal lobta kısıtlı kaldı. Bunun yanında tümör boyutlarındaki ortalama değerlerin standart sapmasındaki büyüklük istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar almamızı kısıtladı.

Meme karsinomundan kaynaklanan metastazların tedavisinde asıl amaç, lokal tümör büyüme kontrolünün ortaya konulmasıdır. GK sonrası tümör büyüme kontrolünün %70-98 aralığında olduğu bildirilmiştir (175, 176). Shyamal ve ark. GK sonrası tümörün tam yanıt oranını %31,9, tümör stabilizasyonu ile parsiyel yanıt oranını %38,6 ve progresyon oranını %29,5 şeklinde bildirmiştir (161). Diğer çalışmalarda da progresyon oranının %28-40 aralığında olduğu bildirilmiştir (8, 175, 177). Çalışmamızdaki meme primerli metastazlarda yaptığımız korelasyon analizinde frontal, temporal ve oksipital lobdaki tümörlerin genel davranışı parsiyel veya tam yanıt lehine ilerleme göstermiştir. Serebellum ve paryetal lobdaki hastaların korelasyon analizinde ise hastalardaki metastaz volümlerinin değişimlerinde progresif tümörleri bulunan hastaların agresif davranış sergilediğini gördük. Bulgularımızdaki Tablo 19'da da hastaların beyin lokasyonuna göre tümör hacimlerinin karşılaştırmasında da paryetal lob tümör boyutunda ilerleme görülen tek beyin lobuydu.

Akciğer ve meme metastazlarının davranış paternleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; progresif davranış gösteren tümörler hem meme hem de akciğerde parsiyel ve tam yanıtta göre daha nadirdi. Akciğer primerli kitlelerde %10,8 oranında progresyon gördük ve memede bu oran %12,2 idi. Meme primerli metastaslarda parsiyel yanıt oranı akciğer primerli metastaslara göre daha fazlayken tam yanıtta akciğer primerli metastaslar daha yüksek orandaydı. Bu da istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir değer verdi ($p=0,054$).

Beyin metastazlarının büyük çoğunluğu, tümör hücrelerinin arteriyel dolaşım yoluyla embolizasyonundan (hematojen yayılma) kaynaklanır. Farklı bölgelerde metastazların ortaya çıkması kabaca göreceli kütle ve kan akışıyla orantılıdır. Tutulumların hastaların %80'inde serebral hemisferlerde, %15'inde cerebellum, %5'inde beyin sapında bulunduğu bildirilmiştir (178). Beyin metastazları yaygın olarak gri ve beyaz cevherin birleşim yerinde bulunduğu düşünülmektedir (122). Melanomlar ise, gri-beyaz cevher kavşağından ziyade serebral korteks ve bazal gangliyonlara metastaz yapmayı tercih etmesi nedeniyle farklı bir kanser türüdür (122). Bender ve ark. Akciğer primerli kanserlerin beyin metastazlarının %25 oranında serebelluma metastaz yaptığını bildirmiştir (179). Quattrocchi ve ark. küçük hücreli dışı akciğer primerli metastazların pariyeto-okspital lob ve serebellumda yoğunlaştığını bildirmiştir (180). Takano ve ark. adenokarsinomlar üzerinde yaptığı bir çalışmada metastazların serebellum, oksipital ve tempotal loblarda daha çok görüldüğünü bildirmiştir (181). Bir ve ark. akciğer primerli metastazlarda frontal lobda %27,8, pariyetal lobda %19,6, temporal lobda %13,3 oksipital lobda %12,7 ve serebellumda %24,3 oranında tutulum bildirmiştir (163). Neman ve ark. vaka serisinde metastazların sıklıkla temporal lob tutulumuna sahip olduğunu bildirmiştir. Meme primerli hastalarda serebellumun metastazlara daha duyarlı olduğunu söylemiştir (182). Bizim çalışmamızda akciğer primerli hastalarda %30,4 oranında ($n=90$) pariyetal lobta tutulum görüldü. Diğer tutulum bölgeleri sırasıyla serebellum (%24), frontal lob (%21,6) oksipital lob (%14,5) ve temporal lob (%9,5) pariyetal loba göre daha düşük görülme sıklığı gösterdi. Meme primerli hastalarda %29,4 oranında frontal lobta tutulum görüldü. Diğer tutulum bölgeleri sırasıyla serebellum (%25,9), pariyetal lob (%27,1) temporal lob (%9,4) ve oksipital lob (%8,2) şeklindeydi. Çalışmamızda literatürde en sık karşılaşılan bölge olan serebellum literatürdeki gibi %25

araiğında idi. Bir ve ark. çalışmasına benzer şekilde meme primerli metastaslarda frontal lobda daha sık metastaz görüldüğünü saptadık. Bunun yanında çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri olan kanser alt tiplerini analize dahil etmememizin sonucu olarak primer kanserin alt tipinin çeşidinden dolayı mı yoksa primer kanserin kendi türünden dolayı mı belli loblarda dağılım sıklığı gösterdiğini net olarak sorgulamadığımızı düşünüyoruz. Ayrıca metastazların lokasyonlardaki kontrol tümör yanıtlarını da benzer şekilde primer kanser bölgesinden mi yoksa tümör alt tipinden mi kaynaklandığını detaylandıramadık. İleride yapılacak çalışmalarda bunun detaylı bir karşılaştırılmasının yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Akciğer ve meme primerli metastazlardaki hastaların volüm artış oranlarını yüzde ile karşılaştırmasını yapamadık. Bunun nedeni ise progresif davranış gösteren tümöral metastazların ortalama değerleri ve standart sapmayı yükseltmesi sonucu doğru karşılaştırılabilir bir tablo çıkaramamış olmamızdır (Örnek: Hasta IY 64 yaş Akciğer primer başlangıç tümör volüm 4,5 mm³ 6. Ay son kontrol tümör volüm: 3020mm³ fark %-67011, Hasta N.O. 62 yaş akciğer primer başlangıç tümör volüm 370mm³ 6. Ay son kontrol tümör volüm: 11970mm³ fark %-3133,39).

Çalışmamızda akciğer primerli beyin metastazlarının beyin içi tutulum bölgelerini incelediğimizde frontal lob, serebellum ve paryetal lob tutulumlarında GK uyguladığımızda tümör boyutunun azaldığını gördük. Temporal lobda da ilk tümör volümüne göre daha düşük ortalamaya sahip bir hasta popülasyonumuz olmasına rağmen GK sonrası progresif davranışlı tümörlerde volüm artış oranının daha fazla olduğunu gördük. Temporal lobda akciğer metastazlı tümörlerde GK, WBRT, kemoterapi gibi kanseri eredike etmeye yönelik tedavi protokollerinin ileride yapılacak çalışmalarda tekrar gözden geçirilerek hastaların progresif tümörlere yatkınlığının veya progresif tümörlerin agresif büyüme oranlarının gözden geçirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda meme kanseri başlangıçlı beyin metastazlarında frontal lob tutulumları ve oksipital lob tutulumları için GK sonrası kontrol volümlerinde korelasyon analizimiz sonucunda azalma olduğunu gördük. Buna karşın serebellumda ve paryetal lobda progresif tümörlerin daha yüksek oranda hacim genişlemesine sahip

olduğunu ve bu oranların başlangıç volümüne göre çok yüksek oranlarda arttığını bulduk. (Örneğin hasta U.S. 41 yaş meme kanseri paryetal lob metastazlı başlangıç volüm 227mm^3 12 ay kontrolü 1769mm^3) (hasta E.B. 71 yaş meme kanseri serebellum metastazlı başlangıç volüm 600mm^3 ve final volüm 25000mm^3). Aynı primer kanser tipine sahip beyin metastazlarında GK sonrası volüm artışı veya azalışının ve artış-azalış oranlarının; beyin loblarına göre değişiklik gösterdiğini ve bunun literatürde nadir veya hiç ele alınmadığını düşünüyoruz. Bu çalışmanın ileride yapılacak çalışmalarda yinelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri de hastaların kemoterapi, WBRT, GK veya cerrahi sonrası oluşan komplikasyonlarının sorgulamasının yapılamamış olmasıdır. Hastalarımızı retrospektif olarak sistemdeki kayıtlarına göre inceleyebildik. Elde ettiğimiz sonuçları sağlıklı bireylerde doğrulayabilsek de çalışmamızdaki sağkalım oranımız oldukça düşüktü. Bunun nedeni RPA sınıflamasına göre Class 1 hastamızın az olmasından mütevellit mortalitemizin yüksek olmasıdır. Aynı zamanda primer kanser bölgesinin hastanın mortalitesine etkisinin de büyük olduğunu düşünüyoruz. Beyin metastazlarının mortaliteye direk etkisini araştırmak için prospektif bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmanın başka bir önemli kısıtlılığı da akciğer ve meme primerli metastazların haricinde diğer primer bölgelere ait az sayıda hastaya sahip olmamızdır. Diğer grubunda yer alan primer kansere sahip primer kanserlerin beyindeki tutulum bölgelerini belirleyebilecek daha geniş vaka serisi ile çalışmanın tekrar ele alınması gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Gamma Knife tedavisinin hastanemizde uygulandığı yedi sene içerisinde tedavi edilen beyin metastaz olgularındaki metastazların radyomik özelliklerinin, Gamma Knife tedavi parametrelerinin ve hastalarla ilgili klinik bilgilerin derlenmesini araştırdığımız çalışmamızda sonuç olarak:

Klinik Değişkenler:

1. Erkekler %73,3 oranı ile çoğunluktaiken ortalama yaş 61,77 idi.
2. Hastaların primer tutulum bölgesinde akciğer (%65,8) ve meme (%14) çoğunluktaiken diğer tutulum bölgelerine ait hastalar düşük orandaydı.
3. Hastaların ortalama tümör hacminin 1770mm³ olduğunu ve GK uygulamasında ortalama marjin dozumuzun 22,80Gy olduğunu gördük.
4. Kemoterapi almayan 8 hasta vardı. Cerrahi (%17,4), WBRT (pre=%14,8, post=%16,3) ek işlemlerdi.
5. Hastalarımızın %10,4'ünün 12 aylık kontrol sonrasında yaşadığını gördük.
6. Çalışmaya dahil edilen 386 hastada bulunan 874 metastaz üzerinde çalıştık ve son kontrolde 339 metastaz vardı.
7. Son kontrollerde sağkalım oranımızın %10,4 (40 hasta) olduğunu gördük.

Çalışmanın sonuçları:

- Erkeklerde akciğer primerli (%26,2) ve kadınlarda meme primerli (%45,6) olgular daha fazlaydı (p=0,0001).
- Primer kanser çeşidi ve GK sonrası yapılan 12 aylık kontrolde tümör yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,050).

- 12 ay sonraki kontrollerdeki progresif davranışlı tümörlerde Karnofsky skoru 76,67 ortalamadayken tam yanıt gördüğümüz hastalarda 80,66 ortalamadaydı (p=0,044).
- RPA sınıflaması ve Karnofsky skorları ile mortalite istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,050).
- Akciğerde frontal lobda, paryetal lobda ve oksipital lobda istatistiksel olarak anlamlı şekilde tümör davranışı küçülme eğilimindeydi (r>0,50: p<0,050).
- Akciğerde temporal lobda 12 aylık kontrol tümör davranışında progresif tümörler daha agresif büyüme eğilimi gösterdi (r=0,390; p=0,040).
- Memede serebellum ve paryetal lobda 12 aylık kontrol tümör davranışında progresif tümörler daha agresif büyüme eğilimi gösterdi (r>0,50: p<0,050).

Sonuç ve öneriler

Akciğer ve meme metastazlı tümörlerde paryetal lob, serebellum ve frontal lob tutulumlarıyla daha sık karşılaştık. Tümör davranışlarında ise GK sonrası yapılan 12 aylık kontrollerde progresif davranış gördüğümüz 44 hastada büyüme oranlarımız çok yüksekti. Gamma Knife sonrası progresif davranış gösteren kitlelere sahip hastaların daha sık aralıklarla kontrol edilmesini ve öncelikli cerrahi seçeneğinin bu hastalar için göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca ileride kanser alt tiplerinin dahil edildiği ve diğer primer kanser çeşitlerinde daha yüksek sayıların bulunduğu vaka serisinde çalışmanın yinelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Radyocerrahi GK. İntrakraniyal Kitlelerde Gamma Knife Radyocerrahi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics*, 2013;6(1):25-8.
2. McCutcheon IE, Waguespack SG, Fuller GN, Couldwell WT. Metastatic melanoma to the pituitary gland. *Canadian journal of neurological sciences*. 2007;34(3):322-7.
3. McCutcheon IE. Stereotactic radiosurgery for malignant extracerebral intracranial tumors: patient selection, efficacy, and technical nuances: *Springer*; 2013.
4. Takakura K, Hayashi M, Chernov MF, Tamura N, Izawa M, Okada Y, et al. Gamma knife treatment strategy for metastatic brain tumors: *Springer*; 2013.
5. Kaal EC, Niël CG, Vecht CJ. Therapeutic management of brain metastasis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(5):289-98.
6. Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-705.
7. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung cancer*. 2004;45:S253-S7.
8. Trifiletti DM, Lee CC, Kano H, Cohen J, Janopaul-Naylor J, Alonso-Basanta M, et al. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: an international cooperative study to define response and toxicity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2016;96(2):280-8.
9. Jawahar A, Matthew RE, Minagar A, Shukla D, Zhang JH, Willis BK, et al. Gamma knife surgery in the management of brain metastases from lung carcinoma: a retrospective analysis of survival, local tumor control, and freedom from new brain metastasis. *Journal of neurosurgery*. 2004;100(5):842-7.
10. Ayala-Peacock DN, Peiffer AM, Lucas JT, Isom S, Kuremsky JG, Urbanic JJ, et al. A nomogram for predicting distant brain failure in patients treated with gamma knife stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2014;16(9):1283-8.
11. Zindler JD, Slotman BJ, Lagerwaard FJ. Patterns of distant brain recurrences after radiosurgery alone for newly diagnosed brain metastases: Implications for salvage therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;112(2):212-6.
12. Gorovets D, Ayala-Peacock D, Tybor DJ, Rava P, Ebner D, Cielo D, et al. Multi-institutional nomogram predicting survival free from salvage whole brain radiation after radiosurgery in patients with brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2017;97(2):246-53.
13. McTyre E, Ayala-Peacock D, Contessa J, Corso C, Chiang V, Chung C, et al. Multi-institutional competing risks analysis of distant brain failure and salvage patterns after upfront radiosurgery without whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Annals of Oncology*. 2018;29(2):497-503.
14. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*. 2014;5(1):4006.
15. Li Z-C, Li Q-H, Song B-L, Chen Y-S, Sun Q-C, Xie Y-Q, et al., editors. Clustering of MRI radiomics features for glioblastoma multiforme: an initial

- study. *International Conference on Medical Imaging and Augmented Reality; Springer*. 2016:
16. Kniep HC, Madesta F, Schneider T, Hanning U, Schönfeld MH, Schön G, et al. Radiomics of brain MRI: utility in prediction of metastatic tumor type. *Radiology*. 2019;290(2):479-87.
 17. Hacıyakupoğlu E, Oktay K, Olguner Sk, Yılmaz Dm, Hacıyakupoğlu S. Metastatik beyin tümörleri. *Cukurova Medical Journal*, 2014;39(2):191-202.
 18. Akyürek S, Altundağ Ö, Yağmurlu B, Altundağ K. Beyin Metastazlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları, *UHOD*, 2007; 17, 49-53.
 19. Alıcı İO, Yılmaz Ü. Metastatik Tümörler. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. <http://file.lookus.net/TGHYK/tghyk.44.pdf>
 20. Şimşek AB, Dicle A. Primer beyin tümörü: Klinik özellikler, tedavi ve bakım. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 2013;6(2):102-13.
 21. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, Gilks CB, Naoki K, Bhattacharjee A, et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(31): 5079-90.
 22. Network C. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543.
 23. Venur VA, Ahluwalia MS. *Targeted therapy in brain metastases: ready for primetime?* American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2016;36:e123-e30.
 24. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):829-38.
 25. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):629-40.
 26. Nguyen DX, Chiang AC, Zhang XH-F, Kim JY, Kris MG, Ladanyi M, et al. WNT/TCF signaling through LEF1 and HOXB9 mediates lung adenocarcinoma metastasis. *Cell*. 2009;138(1):51-62.
 27. Ilhan-Mutlu A, Siehs C, Berghoff AS, Ricken G, Widhalm G, Wagner L, et al. Expression profiling of angiogenesis-related genes in brain metastases of lung cancer and melanoma. *Tumor Biology*. 2016;37:1173-82.
 28. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(20):3271-7.
 29. Nik-Zainal S, Morganella S. Mutational signatures in breast cancer: the problem at the DNA level. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(11):2617-29.
 30. Salhia B, Kiefer J, Ross JT, Metapally R, Martinez RA, Johnson KN, et al. Integrated genomic and epigenomic analysis of breast cancer brain metastasis. *PloS one*. 2014;9(1):e85448.
 31. Harrell JC, Prat A, Parker JS, Fan C, He X, Carey L, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung, and liver relapse. *Breast cancer research and treatment*. 2012;132:523-35.

32. Jin H, Li T, Ding Y, Deng Y, Zhang W, Yang H, et al. Methylation status of T-lymphoma invasion and metastasis 1 promoter and its overexpression in colorectal cancer. *Human pathology*. 2011;42(4):541-51.
33. Duchnowska R, Jassem J, Goswami CP, Dundar M, Gökmen-Polar Y, Li L, et al. Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *Journal of Neuro-oncology*. 2015;122:205-16.
34. Adamo B, Deal AM, Burrows E, Geradts J, Hamilton E, Blackwell KL, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in breast cancer brain metastases. *Breast cancer research*. 2011;13:1-11.
35. Duchnowska R, Peğsa R, Radecka B, Mandat T, Trojanowski T, Jarosz B, et al. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis. *Breast Cancer Research*. 2016;18:1-11.
36. Kodack DP, Askoxylakis V, Ferraro GB, Sheng Q, Badeaux M, Goel S, et al. The brain microenvironment mediates resistance in luminal breast cancer to PI3K inhibition through HER3 activation. *Science translational medicine*. 2017; 9(391):eaal4682.
37. Phillips GDL, Fields CT, Li G, Dowbenko D, Schaefer G, Miller K, et al. Dual targeting of HER2-positive cancer with trastuzumab emtansine and pertuzumab: critical role for neuregulin blockade in antitumor response to combination therapy. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(2):456-68.
38. Askoxylakis V, Ferraro GB, Kodack DP, Badeaux M, Shankaraiah RC, Seano G, et al. Preclinical efficacy of ado-trastuzumab emtansine in the brain microenvironment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(2):djh313.
39. Okucu E. Manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi verileri kullanılarak insana ait anatomik yapıların hızlı prototiplenmesi: Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2016.
40. Güzelöz Çapar Z. Torasik radyoterapi uygulanan akciğer kanseri tanılı hastalarda farklı set-up pozisyonlarındaki tedavi alan deviasyonlarının incelenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
41. Dandıl E. MR görüntüleri ve MR spektroskopisi verileri ile yapay öğrenme tabanlı beyin tümörü tespit yöntemi ve uygulaması: Sakarya Üniversitesi (Turkey); 2015.
42. American Brain Tumor Association %J Chicago I, USA: American Brain Tumor Association. About brain tumors: a primer for patients and caregivers. 2015.
43. Çobanbaş İ. Meme radyoterapisinde geleneksel tanjansiyel alan ve alan içinde alan tekniklerinin dozimetrik karşılaştırılması: Nükleer Bilimler Enstitüsü; 2011.
44. Dokurlar UE. Baş boyun kanserlerinde statik, dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi ve ark terapi tekniklerinin karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014.
45. Sasikumar S, Micieli JA, Oh J. Mystery Case: Migraine, hearing loss, and blurred vision in a young woman. *Neurology*. 2020;95(21):e2945-e50.
46. Orhan O. Magnetik Rezonans Görüntüleme Mrg Nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2008;5(2):31-40.
47. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J, Hanks G, Horiot J, et al. International Commission on Radiation Units and Measurements. *ICRU Report*

- 62: *Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50)*. 1999;1-52.
48. Van de Steene J, Linthout N, De Mey J, Vinh-Hung V, Claassens C, Noppen M, et al. Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability. *Radiotherapy and oncology*, 2002;62(1):37-49.
 49. Fossa S, Horwich A, Russell J, Roberts J, Cullen M, Hodson N, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1999;17(4):1146-.
 50. Başaran H, Gökçen İ, Gül OV, Düzova M, BATUR AH. Tüm Beyin Radyoterapisinde YART Tekniği ile Hipokampus Korumalı Planların Dozimetrik Karşılaştırılması. *Genel Tıp Dergisi*, 2021;31(1):76-81.
 51. Gültekin M, Cengiz M. Mediastinal Tümörlerde Radyoterapi. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, doi:10.5152/tcb.2011.25
 52. Meral R. Radyasyonun Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri. *Türk Nörosirürji Dergisi*, 2007;17:3.
 53. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 1995;33(1):179-82.
 54. Stephens FO, Aigner KR, Allen-Mersh TG. Basics of oncology. *Springer*; 2016.
 55. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010;76(3):S3-S9.
 56. Kaya Pepele E. Çocuk kraniyospinal ışınlamalarında helikal tomoterapi, vmat ve üç boyutlu konformal radyoterapi teknikleri kullanılarak yapılan tedavi planlama sonuçlarının fiziksel ve biyolojik parametrelere bağlı değerlendirilmesi. 2021.
 57. Kiliç D, Demircioğlu F. Jinekolojik Tümörlerde Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi Jinekolojik Tümörlerde Radyoterapi.17(1).
 58. Keller-Reichenbecher M-A, Bortfeld T, Levegrün S, Stein J, Preiser K, Schlegel W. Intensity modulation with the “step and shoot” technique using a commercial MLC: A planning study. 1999;45(5):1315-24.
 59. Özbay D, Erden N. Prostat Radyoterapisinde Imrt Ve Vmat. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2014.
 60. Cantürk E. Serviks ve endometrium kanserlerinde VMAT, IMRT ve 3 boyutlu konformal planlama tekniklerinin dozimetrik olarak karşılaştırılması: Retrospektif çalışma: Bursa Uludag University (Turkey); 2017.
 61. Acun H, Kemikler G, Çakir A, Kemikler Tuncay E, Ağaoğlu F, Darendeliler E. Statik IMRT (step and shoot) yöntemine göre oluşturulan IMRT planlarının dozimetrik doğrulanmasına segment sayısının etkisi. 2011;26(1).
 62. Özden Ö, Abakay C, Çetintaş S, Meral K, Durmuş E, Sema T. İki farklı volumetrik ayarlı ark terapi tekniğinin tedavi planlaması ve dozimetrik karşılaştırılması. 2017;43(2):53-9.
 63. Carol MP. 3-D planning and delivery system for optimized conformal therapy. 1992;24(1):158.

64. Bedford JL, Warrington AP. Commissioning of volumetric modulated arc therapy (VMAT). 2009;73(2):537-45.
65. Teoh M, Clark C, Wood K, Whitaker S, Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. 2011;84(1007):967-96.
66. Matuszak MM, Yan D, Grills I, Martinez A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. 2010;77(2):608-16.
67. Taylor A, Powell MJCI. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? 2004;4(2):68.
68. Manikandan A, Sarkar B, Holla R, Vivek T, Sujatha N. Quality assurance of dynamic parameters in volumetric modulated arc therapy. 2012;85(1015):1002-10.
69. Hasanoğlu Ü. Hacimsel Ayarlı ARK Terapide Lineer Hızlandırıcının Kalite Kontrolü: Bursa Uludag University (Turkey); 2016.
70. Podgorsak EB. Radiation oncology physics: IAEA Vienna; 2005.
71. Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies S. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. 2004;4(2):153.
72. Sannazzari G, Ragona R, Ruo Redda MG, Giglioli F, Isolato G, Guarneri A. CT–MRI image fusion for delineation of volumes in three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. 2002;75(895):603-7.
73. Tanner S, Finnigan D, Khoo V, Mayles P, Dearnaley D, Leach M, et al. Radiotherapy planning of the pelvis using distortion corrected MR images: the removal of system distortions. 2000;45(8):2117.
74. Fields EC, Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer. 2016;11:1-10.
75. Verhey LJ, Smith V, editors. The physics of radiosurgery. Seminars in Radiation Oncology; 1995: Elsevier.
76. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. 2011;23(3):163-4.
77. Aslan Kırılı A. Stereotaktik Radyocerrahi ve Stereotaktik Beden Radyoterapisi Uygulamalarında Manyetik Rezonans Görüntüleme Tabanlı Tedavi Planlama Sisteminin Kullanılabilirliği. 2021.
78. Korkmaz ME. Prostat kanserli hastalar için tomoterapi ve cyberknife robotik radyocerrahi tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
79. Dawson LA, Jaffray DA. Advances in image-guided radiation therapy. 2007;25(8):938-46.
80. Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
81. Erbaş YC, Savaş A. Functional Stereotactic Neuronavigation. 2016;58(3):298.
82. Mayadağlı A, Koçak M, Özşeker N, Ekici K. Knife ile stereotaktik vücut radyoterapisi.
83. Leksell L. Cerebral radiosurgery. I. Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. Karolinska Sjukhuset, Stockholm; 1968.
84. Akdeniz Y. Küçük radyasyon alanlarında implant malzemelerin penumbra ve alan dışı doza etkisinin dozimetrik olarak araştırılması.

85. Çavdar G. Farklı platformlarda hazırlanan SRS tedavi planlarının dozimetrik doğruluğunun araştırılması: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
86. AlDahlawi I, Prasad D, Podgorsak MB. Evaluation of stability of stereotactic space defined by cone-beam CT for the Leksell Gamma Knife Icon. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2017;18(3):67-72.
87. Zeverino M, Jaccard M, Patin D, Ryckx N, Marguet M, Tuleasca C, et al. Commissioning of the Leksell Gamma Knife® Icon™. *Medical physics*. 2017;44(2):355-63.
88. Icon, L. G. K. (2023). Retrieved 10.12.2023.
89. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1994;28(4):797-802.
90. Ogilvy CS. Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery*, 1990;26(5):725-35.
91. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*, 1958;182(4644):1222-3.
92. Hatiboğlu Ma, Özgör Mh, Dik E, Seyithanoğlu H, Tüzgen S. Akustik Nörinomlu Hastaların Gamma Knife ile Tedavisi: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Gamma Knife Ünitesi Ön Sonuçları. *Bezmialem Science*, 2016;3:87-9.
93. Togaç Hk, Yılmaz E. Gamma Knife Radyocerrahisi ve Hemşirelik Yaklaşımları. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 33(1):168-79.
94. Gönen G. Fare beyin metastazı modelinde optimal stereotaktik radyocerrahi yönteminin belirlenmesi ve immünolojik etkilerinin araştırılması/Determination of the optimal stereotactic radiosurgery technique in the mouse brain metastasis model and investigation of its immunological effects. 2023.
95. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1989;17(4):879-85.
96. Kjellberg RN, Davis KR, Lyons S, Butler W, Adams RD. Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformation of the brain. *Neurosurgery*, 1984;31:248-90.
97. Loeffler JS, Alexander III E, Siddon RL, Saunders WM, Coleman CN, Winston KR. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear accelerator. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1989;17(3):673-7.
98. Saraç Kürem HB. Radyoterapide kullanılan cerrobend bloklara alternatif olarak geliştirilen koruyucu blokların gama ışını geçirgenliklerinin deneysel sonuçlarıyla simülasyon sonuçlarının karşılaştırılması: Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
99. Atacan İM. Prostat kanseri için üç boyutlu konformal radyoterapi, volümetrik ayarlı ark terapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapinin karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
100. Aksoy K, Palaoglu S, Pamir N, Tuncer R. Temel nöroşirürji. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları. 2005.
101. PeKer S. Sellar ve Parasellar Tümörlerde Gamma Knife radyocerrahisi.

102. Walton L, Bomford C, Ramsden D. The Sheffield stereotactic radiosurgery unit: physical characteristics and principles of operation. *The British Journal of Radiology*, 1987;60(717):897-906.
103. Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maitz AJN. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurgery*, 1989;24(2):151-9.
104. Radotra B. Gamma knife for obsessive compulsive disorder: can it be detrimental? *Turk Neurosurg*, 2014;24(4):583-6.
105. Kılıç T, Peker S, Pamir M. Gamma knife Işın Cerrahisi: Tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. *Türk Nöroşirurji Dergisi*. 2000;10:119-36.
106. Malformasyonlu Mask, Geni Ha Cea, Polimorfizmi İD. Magnezyum Parçacıkların Posterolateral Omurga Füzyonu Üzerine Etkisi: Canlı Koyun Modelinde Deneysel Çalışma.
107. Ertuğrul P, Şimşek İ, Bayri Y, Bayraklı F, Ünal S, Atasoy B. Tektal Plate Gliomlarında Gamma Knife Radyocerrahisi. 2019.
108. Demir E. Çoklu beyin metastazlarının stereotaktik radyocerrahi (SRS) tedavi planlarının dozimetrik olarak karşılaştırılması: İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2021.
109. Dinçoğlan F, Sağır Ö, Gamsız H, Uysal B, Demiral S, Dirican B, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial tumors: a single center experience. *Gulhane Medical Journal*. 2012;54(3).
110. Ganz J, Reda W, Abdelkarim K. Adverse radiation effects after Gamma Knife Surgery in relation to dose and volume. *Acta neurochirurgica*, 2009;151:9-19.
111. Parker T, Rigney G, Kallos J, Stefko ST, Kano H, Niranjana A, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2020;21(11):1526-36.
112. Modorati GM, Dagan R, Mikkelsen LH, Andreasen S, Ferlito A, Bandello F. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: a retrospective review of clinical complications in a tertiary referral center. *Ocular oncology and pathology*. 2020;6(2):115-22.
113. Sarici AM, Pazarlı H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium-and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;251:285-94.
114. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2000;47(2):291-8.
115. Buatti JM, Friedman WA, Meeks SL, Bova FJ. RTOG 90-05: the real conclusion. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;47(2):269-71.
116. Benjamin C, Gurewitz J, Nakamura A, Mureb M, Mullen R, Pacione D, et al. Up-front single-session radiosurgery for large brain metastases—volumetric responses and outcomes. *Acta Neurochirurgica*. 2023;165(5):1365-78.
117. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13(1):72.

118. Baksi A, Dicle A. MD Anderson beyin tümörü semptom envanteri'nin geçerlilik ve güvenilirliği. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi*. 2010;3:123-36.
119. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 1997;37(4):745-51.
120. Matsunaga S, Shuto T, Sato M. Gamma Knife Surgery for Metastatic Brain Tumors from Gynecologic Cancer. *World Neurosurgery*. 2016;89:455-63.
121. Piura E, Piura B. Brain metastases from cervical carcinoma: overview of pertinent literature. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2012;33(6):567-73.
122. Soffietti R, Franchino F, Rudà R. Brain metastasis as complication of systemic cancers. *Cancer Neurology in Clinical Practice: Neurological Complications of Cancer and its Treatment* 2018:57-79.
123. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Current oncology reports*, 2012;14:48-54.
124. Bowden G, Kano H, Caparosa E, Park S-H, Niranjana A, Flickinger J, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of cerebral metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of neurosurgery*, 2015;122(4):766-72.
125. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655-61.
126. Distefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer*, 1979;44(5):1913-8.
127. Kim KH, Lee MH, Cho K-R, Choi JW, Kong D-S, Seol HJ, et al. The influence of histology on the response of brain metastases to gamma knife radiosurgery: a propensity score-matched study. *Acta Neurochirurgica*. 2018;160(12):2379-86.
128. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, Huguet F, Gabos Z, Hsu L, et al. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2032-7.
129. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. *Handbook of clinical neurology*, 2018;149:27-42.
130. Counsell CE, Collie DA, Grant R. Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1989-90. 1996;61(2):143-50.
131. De Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*, 2015;17(6):776-83.
132. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma autopsy study. *Cancer*, 1983;52(12):2349-54.
133. Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(1):34-8.
134. Fabi A, Felici A, Metro G, Mirri A, Bria E, Telera S, et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic

- resources of the treating center. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2011;30:1-7.
135. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006;66(1):187-94.
 136. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 90-05. 2000;47(2):291-8.
 137. Tuleasca C, Negretti L, Faouzi M, Magaddino V, Gevaert T, von Elm E, et al. Radiosurgery in the management of brain metastasis: a retrospective single-center study comparing Gamma Knife and LINAC treatment %J *Journal of Neurosurgery JNS*. *Journal of neurosurgery*, 2018;128(2):352-61.
 138. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. NCCN. 2018 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 139. Kann BH, Park HS, Johnson SB, Chiang VL, Yu JB. Radiosurgery for Brain Metastases: Changing Practice Patterns and Disparities in the United States. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2017;15(12):1494-502.
 140. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401-9.
 141. Hardee ME, Formenti SC. Combining stereotactic radiosurgery and systemic therapy for brain metastases: a potential role for temozolomide. *Frontiers in oncology*. 2012;2:99.
 142. Soffiatti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017;19(2):162-74.
 143. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahn F, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours☆. *Annals of Oncology*, 2021;32(11):1332-47.
 144. Kim H, Rajagopalan M, Beriwal S, Smith K. Cost-effectiveness analysis of stereotactic radiosurgery alone versus stereotactic radiosurgery with upfront whole brain radiation therapy for brain metastases. *Clinical Oncology*, 2017;29(10):e157-e64.
 145. Saad S, Wang T. Neurocognitive deficits after radiation therapy for brain malignancies. *American journal of clinical oncology*, 2015;38(6):634-40.
 146. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):519-26.
 147. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of chemotherapeutic agents*, 1949:191-205.

148. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 1984;2(3):187-93.
149. Sperduto PW, Mesko S, Li J, Cagney D, Aizer A, Lin NU, et al. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro-oncology*, 2020;22(9):1359-67.
150. Matsunaga S, Shuto T, Yamamoto M, Yomo S, Kondoh T, Kobayashi T, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors from Malignant Melanomas: A Japanese Multi-Institutional Cooperative and Retrospective Cohort Study (JLGK1501). *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2018;96(3):162-71.
151. 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.
152. Benjamin C, Ashayeri K, Golfinos JG, Placantonakis DG, Silverman J, Kondziolka D. Treatment of sellar metastases with gamma knife radiosurgery in patients with advanced cancer. *Pituitary*. 2020;23:665-71.
153. Hartford AC, Paravati AJ, Spire WJ, Li Z, Jarvis LA, Fadul CE, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2013;85(3):650-5.
154. Javalkar V, Cardenas R, Ampil F, Ahmed O, Shi R, Nanda A. The Louisiana State University experience in the management of single small cerebellar metastasis. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1515-22.
155. Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, Ma L, Denduluri S, Nakamura JL, et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012;83(1):303-9.
156. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer treatment reviews*, 2014;40(1):48-59.
157. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1155-61.
158. Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2000; 7(5):333-8.
159. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):5.
160. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973-9.
161. Bir SC, Bollam P, Nanda A. Outcomes and predictors of improved survival after gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors originated from breast carcinoma. *Neurosurgical Review*. 2015;38(3):489-98.

162. Nieder C, Andratschke N, Grosu AL, Molls M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2003;179(1):16.
163. Bir SC, Ambekar S, Bollam P, Nanda A. Long-term outcome of gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors originating from lung cancer. *Surgical neurology international*. 2014;5(Suppl 8):S396-403.
164. Baykara M, Kurt G, Buyukberber S, Demirci U, Ceviker N, Algin E, et al. Management of brain metastases from non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2014;10(4):915-21.
165. Larson D, Sahgal A. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rationale studies are needed: in regard to Brown et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:1305-1309). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):959.
166. Harris S, Chan MD, Lovato JF, Ellis TL, Tatter SB, Bourland JD, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e53-9.
167. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, Bhatnagar AK, Kondziolka D, Lunsford LD. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(2):452-64.
168. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006;295(21):2483-91.
169. Sarpong Y, Litofsky MB, Litofsky NS. A paradigm shift in the radiation treatment of brain metastases. *Journal of Tumor* 2014;2(9):223-30.
170. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*, 1998;280(17):1485-9.
171. Tandel GS, Biswas M, Kakde OG, Tiwari A, Suri HS, Turk M, et al. A Review on a Deep Learning Perspective in Brain Cancer Classification. *Cancers* [Internet]. 2019; 11(1).
172. Serizawa T. Radiosurgery for metastatic brain tumors. *International journal of clinical oncology*. 2009;14(4):289-98.
173. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):134-41.
174. Mekhail T, Sombeck M, Sollaccio R. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Current oncology reports*. 2011;13(4):255-8.
175. Shuto T, Fujino H, Asada H, Inomori S, Nagano H. Gamma knife radiosurgery for metastatic tumours in the brain stem. *Acta neurochirurgica*, 2003;145:755-60.

176. Chen WC, Baal UH, Baal JD, Pai JS, Boreta L, Braunstein SE, et al. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 2021;7(7):1033-40.
177. Yen CP, Sheehan J, Patterson G, Steiner L. Gamma knife surgery for metastatic brainstem tumors. *J Neurosurg*. 2006;105(2):213-9.
178. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Archives of neurology*, 1988;45(7):741-4.
179. Bender ET, Mehta MP, Tomé WA. On the estimation of the location of the hippocampus in the context of hippocampal avoidance whole brain radiotherapy treatment planning. *Technology in cancer research & treatment*. 2009;8(6):425-32.
180. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, Santini D, et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol*. 2012;110(1):79-87.
181. Takano K, Kinoshita M, Takagaki M, Sakai M, Tateishi S, Achiha T, et al. Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):716-24.
182. Neman J, Franklin M, Madaj Z, Deshpande K, Triche TJ, Sadlik G, et al. Use of predictive spatial modeling to reveal that primary cancers have distinct central nervous system topography patterns of brain metastasis. *Journal of Neurosurgery*. 2022;136(1):88-96.