

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İNTRAKRANİAL NON-İNVAZİV STEREOTAKTİK
RADYOCERRAHİDE GÖRÜNTÜ REHBERLİĞİNDE
POZİSYONLAMAMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ferrat DİNÇOĞLAN

Tbp.Yzb.

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2010**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**İNTRAKRANİAL NON-İNVAZİV STEREOTAKTİK
RADYOCERRAHİDE GÖRÜNTÜ REHBERLİĞİNDE
POZİSYONLAMAMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ferrat DİNÇÖĞLAN

Tbp.Yzb.

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Murat BEYZADEOĞLU
Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.**

ANKARA

2010

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına/GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne:

“İntrakranial non-invaziv stereotaktik radyocerrahide görüntü rehberliğinde pozisyonlamanın değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Hv.Tbp.Kd.Alb.Murat BEYZADEOğLU

Üye : Doç.Dz.Tbp.Alb.Serdar SÜRENKÖK

Üye : Doç.Hv.Tbp.Alb.Kaan OYSUL

ONAY:

Tbp.Yzb.Ferrat DİNOğLAN’ın 05/07/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR

Prof.Tbp.Tümgeneral

GATA Komutanı Bilimsel Yardımcısı,

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

'İntrakranial non-invaziv stereotaktik radyocerrahide görüntü rehberliğinde pozisyonlamanın değerlendirilmesi' konulu tez Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 04 Eylül 2009 tarih ve 8030-841-09/562 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmasının amacı, kanser radyoterapisi esnasında radyoterapinin tedavi ve planlama basamaklarının birinci halkası olan immobilizasyonun sağlanması ve bunu sağlarken hasta konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla yararlanılan non-invaziv IGRS (Image Guided Radiosurgery- Görüntü Rehberliğinde Radyocerrahi) tekniği ile tümör ebadının tamamının tedavi alanında içerilmesi ve geometrik doğruluğun sağlanmasının rutin uygulanabilirliğini göstermektir.

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, iyi bir radyasyon onkoloğu olmanın yanı sıra empatili ve anlayışlı bir bilim insanı olma konusunda örnek aldığım sayın hocam Prof.Dr. Murat BEYZADEOĞLU'na, bilimsel ve sosyal eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan hocalarım Doç.Dr.Serdar SÜRENKÖK, Doç.Dr.Kaan OYSUL, Doç.Dr.Cüneyt ULUTİN ve Doç.Dr.Bahar DİRİCAN'a en derin şükran ve saygılarımı sunarım. GATA Radyasyon Onkolojisinin Anabilim Dalı'nda özveriyle çalıştığım tüm ekip arkadaşlarım ve candan teşvikleriyle çalışma şevkimi besleyen sevgili eşim Tuna DİNÇOĞLAN'a sonsuz saygı ve şükranlarımı arzeder, teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Ferrat DİNÇOĞLAN, İntrakranial Non-İnvaziv Stereotaktik Radyocerrahide Görüntü Rehberliğinde Pozisyonlamanın Değerlendirilmesi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Radyasyon Onkolojisi, Ankara, 2010.

Çalışmanın amacı, beyin metastazlı hastalara uygulanan stereotaktik radyocerrahide tedavi planlaması ve tedavi esnasında hasta konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullanılan non-invaziv IGRS (Image Guided Radiosurgery-Görüntü Rehberliğinde Radyocerrahi) tekniği ile lezyonun kapsanmasında tümör ebadının tamamının içerilmesi ve geometrik doğruluğun efektif immobilizasyonla sağlanmasının rutin uygulanabilirliğini göstermektir.

Beyin metastazlı 42 hastanın toplam 92 lezyonu çalışmaya dahil edilmiştir. Immobilizasyon, hastanın invaziv çerçeve tabanlı uygulamadan farklı olarak termoplastik maske ve ağızlığın non-invaziv özel bir çerçeveye monte edilmesiyle sağlandıktan sonra planlama tomografi görüntüleri elde edilmiş ve MRI (Magnetic Resonance Imaging) görüntüleri ile füzyonu yapılmıştır. Konturlama işleminden sonra yoğunluk ayarlı stereotaktik radyocerrahi (Intensity Modulated Radiosurgery-IMRS) planlaması tamamlanmış ve tedavi masasına alınan hastanın terapötik amaçlı immobilizasyonu yeniden sağlanmıştır. Hasta tedavi masasında iken kV-CBCT (kilovoltage-Cone Beam Computed Tomography) ile elde edilen görüntülerle, planlama görüntüleri eşleştirilerek *set-up* farklılıkları tespit edilmiş ve '*on-line*' olarak düzeltilip hastalar tek fraksiyonlu definitif tedaviye alınmıştır.

Tedavi edilen 92 lezyonun tamamı için lateral (X), longitudinal (Y), ve vertikal (Z) yönlerindeki farklılıkların ortalama±standart sapma (SS) değerleri sırasıyla 1 ± 1.5 mm, 0.7 ± 1.3 mm, 0.8 ± 1.2 mm olarak bulunmuştur. X, Y, Z yönlerindeki rotasyonel hataların ortalaması sırasıyla $0.5\pm1.1^\circ$, $0.06\pm1.1^\circ$, $-0.1\pm1.1^\circ$ olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada tedavi esnasında hasta konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullandığımız Görüntü Rehberliğinde Radyocerrahi (IGRS-Image Guided Radiosurgery) tekniği ile beyin metastazlı hastaların tedavisinin invaziv çerçeveli tedavi ile aynı hassasiyetle rutin klinik pratikte yapılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Stereotaktik radyocerrahi, Beyin metastazı, Non-invaziv
Danışman: Prof.Dr. Murat BEYZADEOĞLU

SUMMARY

Ferrat DINCOGLAN, The Evaluation of Image-Guided Positining in Intracranial Non-Invasive Stereotactic Radiosurgery. Gulhane Military Medical Academy Department of Radiation Oncology, Ankara, 2010.

The aim of this study is evaluating the feasibility of non-invasive IGRS (Image Guided Radiosurgery) for improving patient comfort and quality of life (QOL) during stereotactic radiosurgery planning and therapy of patients with brain metastasis. We also evaluated IGRS lesion coverage, along with inclusion of whole tumor size in terms of geometric accuracy.

Total 92 lesions of 42 patients with brain metastasis were included in the study. After immobilization with thermoplastic mask and bite block different from invasive frame-based procedure, planning CT (Computed Tomography) images were acquired and fused with MRI (Magnetic Resonance Imaging) images. After countouring, IM-SRS (Intensity Modulated-Stereotactic Radiosurgery) planning was done and the patients were re-immobilized on treatment couch for the therapy. While patients were on the treatment couch, kV-CBCT (kiloVoltage-Cone Beam Computed Tomography) images were taken to determine set-up errors and achieve on-line correction. The patients then underwent single fraction definitive treatment.

For the 92 lesions treated, mean $\pm$ standard deviation (SD) values of translational set-up corrections in lateral (X), longitudinal (Y), vertical (Z) dimensions were 1 ± 1.5 mm, 0.7 ± 1.3 mm, 0.8 ± 1.2 mm and X, Y, Z rotational set-up corrections were $0.5\pm1.1^\circ$, $0.06\pm1.1^\circ$, $-0.1\pm1.1^\circ$, respectively.

In conclusion, the IGRS technique we used in order to improve patients' comfort and QOL during therapy provided the same geometric accuracy compared with invasive frame-based treatment. IGRS for brain metastasis therapy is feasible with non-invasive approach this treatment technique can be routinely used in clinical practice.

Key Words: Stereotactic radiosurgery, Brain metastasis, Non-Invasive

Councillor: Murat BEYZADEOGLU Prof. M.D.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar.....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Beyin Metastazlarının Epidemiyolojisi.....	3
2.2. Beyin Metastazlarında Tanı ve Laboratuvar.....	3
2.3. Beyin Metastazlarında Görülen Klinik Semptom ve Bulgular.....	8
2.4 Beyin Metastazlarının Tedavisi.....	8
2.4.1 Cerrahi Tedavi.....	9
2.4.2 Sadece Tüm Beyin Radyoterapisi Uygulaması ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması.....	10
2.4.3 Sadece Cerrahi Uygulama ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması.....	11
2.4.4 Sadece Cerrahi Uygulaması İle Sadece Radyocerrahi Uygulamasının Karşılaştırılması.....	13
2.4.5 Multipl Beyin Metastazlarına Cerrahi yaklaşım.....	15
2.4.6 Tekrarlayan Metastatik Lezyonlarda Cerrahinin Yeri.....	16
2.4.7 Radyocerrahi.....	16
2.4.8 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması.....	19
2.4.9. Tüm Beyin Radyoterapisi ve Sonrasında Stereotaktik boost Radyocerrahi Uygulaması ile Sadece Tüm Beyin Radyoterapisi Uygulamasının Karşılaştırılması.....	22
2.4.10 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması.....	23
2.4.11 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Tüm beyin Radyoterapisiyle Kombine Radyocerrahi Uygulamasının Karşılaştırılması.....	26
2.4.12 Multipl Beyin Metastazlı Hastalarda Radyocerrahinin Yeri.....	29
2.4.13 Beyin Metastazlarına Yönelik Tedavi Algoritması.....	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1 Hasta Özellikleri İmmobilizasyon ve Tedavi.....	33
3.2 Non-invaziv Radyocerrahide IGRT (Image Guided Radiation Therapy) Tekniği Eşliğinde Hasta Pozisyonlaması.....	35
3.3 4D-BT-Simülatör, IGRT-IMRT Tedavi Sistemlerinin Kalite Kontrolü.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	44
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	64
EK-A: Etik Kurul Kararı.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

SRS	: Stereotactic Radiosurgery
IGRS	: Image Guided Radiosurgery
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
kV-CBCT	: Kilovoltage Cone Beam Computed Tomography
Gd-DTPA	: Gadolinium-DiethyleneTriamine Pentaacetic Acid
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
KPS	: Karnofsky Performans Statüsü
SIR	: Score Index for Radiosurgery
IMSRS	: Intensity Modulated Stereotactic Radiosurgery
IGRT	: Image Guided Radiation Therapy
Gy	: Gray
cGy	: Centigray
WBRT	: Whole Brain Radiotherapy
SSS	: Santral Sinir Sistemi
WHO-PS	: World Health Organisation Performance Status
Cerr	: Cerrahi
LINAC	: Lineer Akseleratör
BT-simülatör	: Bilgisayarlı Tomografi-simülatör
FSR	: Fractionated Stereotactic Radiotherapy
GTV	: Gross Tumor Volume
PTV	: Planning Target Volume
OAR	: Organ at Risk

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
2.1 Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 61 yaşında bayan hasta insular bölgede beyin tek beyin metastazı	19
2.2 Beyin metastazlarının tedavi algoritması	32
3.1 Çalışmada non-invaziv immobilizasyonda kullanılan termoplastik maske ve ağızlık	34
3.2 Non-invaziv immobilizasyonda kullanılan termoplastik maske ve ağızlığın kombinasyonu	34
3.3 Stereotaktik lokalizasyon çerçeveleri	36
3.4 Tedavi öncesi kV-CBCT ile elde edilen görüntülerin tedavi planlama görüntüleri ile XVI'da (X-ray Volumetric Imaging) 3 boyutlu eşleştirilmesi	37
3.5 Radyoterapinin temel basamakları	38
3.6 Gata Radyasyon Onkolojisi A.D'de mevcut kullanılan LINAC (Synergy, Elekta) ve BT-simülatör (GE Lightspeed RT)	39
4.1 Çalışmaya dahil edilen hastaların primerlerinin dağılımı	40
4.2 Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki cinsiyet dağılımı	41
4.3 Çalışmaya dahil edilen hastaların KPS'lerinin (Karnofsky performans statüsü) dağılımı	41
4.4 Beyin metastazlarının lokalizasyon bölgelerinin dağılımı	42
5.1 İmmobilizasyon ve hasta pozisyonlaması	44
5.2 İnvaziv stereotaktik çerçeve ile immobilize edilen hastanın görüntüsü ve şematik olarak gösterilmesi	47
5.3 Non-invaziv stereotaktik çerçeve ile immobilize edilen hastanın görüntüsü ve immobilizasyon düzeneği	47
5.4 ERGO planlama sistemi	51

TABLÖLER DİZİNİ

TABLO	SAYFA
2.1 Beyin metastazlarının epidemiyolojisi	4
2.2 Beyin metastazlarında RPA (Recursive Partitioning Analysis) klasifikasyonu	7
2.3 Radyocerrahi için skor indeksi	7
2.4 Beyin metastazlarında görülen klinik semptomlar, bulgular ve görülme sıklıkları	8
2.5 Patchell, Vecch ve Mintz'in çalışmalarının sonuçlarının özeti	12
4.1 Tedavi edilen tüm lezyonların XVI programı ile elde edilen translasyonel izomerkez düzeltmelerinin özeti	43
4.2 Tedavi edilen tüm lezyonların XVI programı ile elde edilen rotasyonel izomerkez düzeltmelerinin özeti	43
5.1 Maske tabanlı immobilizasyon sistemlerinde pozisyonlama doğruluğunu değerlendiren çalışmaların özeti	50

1. GİRİŞ:

Beyin metastazları yetişkinlerde görülen en sık intrakranial neoplazidir ve kanser hastalarının %40'ında hastalıkları süresince gelişen önemli bir komplikasyondur (1-4). Beyine metastaz yapmış hastaların tedavisinde cerrahi, tüm beyin radyoterapisi, stereotaktik radyocerrahi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Non-invaziv stereotaktik radyocerrahi beyin metastazlarının tedavisinde gerek invaziv olmayan tabiatı, gerekse yüksek lezyon kontrol oranlarından dolayı günümüzde çok yararlı bir tedavi metodu olarak kabul edilmektedir (5,6).

Yalnız başına tüm beyin radyoterapisi ile lokal kontrol oranları mukayese edildiğinde stereotaktik radyocerrahi, daha yüksek bir lokal kontrol sağlanmaktadır. Özellikle tek beyin metastazlı hastalarda radyocerrahinin tüm beyin radyoterapisine eklenmesinin sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir. Aynı şekilde oligometastazlı hastalarda, tüm beyin radyoterapisine radyocerrahi eklenmesi sağkalımı artırmaktadır ve hayat kalitesinin sürdürülmesi açısından yararlıdır.

Radyocerrahinin yapıldığı metodlar, X-ışını ya da gama ışını kullanan sistemlerdir. Stereotaktik çerçevelerin rijit bir şekilde hastanın kafatasına fiks edilmesi ile sağlanan immobilizasyon, yüksek rezolüsyonlu görüntüleme ile birlikte invaziv bir şekilde radyocerrahi uygulamasına olanak sağlarken, kafatası fiksasyonunun çiviliyerek yapılması yerine non-invaziv immobilizasyon ile uygulanan stereotaktik radyocerrahinin hasta hayat kalitesi açısından katkısı kabul görmeye başlamıştır.

Non-invaziv immobilizasyon ile görüntü rehberliğinde tek fraksiyon radyocerrahi uygulamasının primer avantajı, artmış iyileştirilmiş hasta konforu potansiyelidir. Hiç bir sedatif ajan kullanılmaması, anestezi uygulamasına ve vital monitörizasyona gerek duyulmaması, non-invaziv immobilizasyonun avantajlarından biridir. Non-invaziv hasta immobilizasyonu, tedavi *set-up*'ünün değişik fazlarının tekrarlanabilirliğini sağladığı gibi, ihtiyaç duyulduğunda görüntüleme, tedavi planlaması ve kalite kontrol için

gereken girişimlere olanak verebilmektedir. Bu durum hem hastaya hem tedavi ekibine büyük kolaylık sağlamaktadır.

Çerçeve-tabanlı invaziv radyocerrahi metodlarının geçmişi eskidir ve bu metodların güvenilirliği tartışılmazdır. Ancak görüntü rehberlikli metodlar göreceli olarak daha yenidir ve bu teknolojinin sık uygulanması için klinik sonuçları değerlendiren raporlar azdır. Fantomla yapılan testlerde, non-invaziv immobilizasyon ile görüntü rehberliğinde yapılan metodların geometrik doğruluğu IGRS (Image Guided Radiosurgery- Görüntü Rehberliğinde Radyocerrahi) uygulaması yapan değişik gruplarca iyi tanımlanmıştır (7-10).

Stereotaktik metodların göreceli doğruluğunda en bağımlı faktör hedefin büyüklüğüdür. Küçük hedef volümleri geometrik hataya daha müsaittir. İdeal pozisyonlamadan küçük sapmalar tedavi başarısızlığına götürebilecek, hedeflenen lezyonda belirgin eksiz doz verilimi ile sonuçlanacaktır. Özellikle çok küçük volümlü lezyonlarda bu azalmış doğruluk beyin metastazı radyocerrahisinde artmış başarısızlık ile sonuçlanabilir.

Bu çalışmada, tedavi esnasında hasta konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullandığımız non-invaziv immobilizasyon ile IGRS tekniğinin, tümör ebadının tamamının içerilmesi ve geometrik doğruluğun sağlanması bakımından klinik rutinde uygulanabilirliği değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.Beyin Metastazlarının Epidemiyolojisi:

Beyin metastazları, yetişkinlerde en sık görülen sekonder neoplazidir. Sistemik kanseri olan hastaların yaklaşık %40'ında hastalıkları süreci içinde beyin metastazı gelişebilmektedir (1-4,11,12). Günümüzde ilerlemiş görüntüleme sistemleri ve kanserli hastalara uygulanan etkili sistemik tedaviler ile daha uzun sağkalım süreleri sağlanmaktadır. Akciğer kanseri ve malign melanoma görülme sıklığının artması ile ilişkili olarak dünyada son 30 yılda beyin metastazları insidansında artış gözlenmiştir. Bu artış nedeniyle beyin metastazlı hastalara yaklaşım klinik ve ekonomik olarak önem arz etmektedir.

Metastatik beyin tümörleri en sık akciğer kanseri (%50), daha sonra sırasıyla meme kanseri (%15-20) ve malign melanomada (%10) görülmektedir. Kolorektal ve renal kanserli olgularda beyin metastazı görülme oranı her biri için %5, primeri bilinmeyen kanserlerde ise %10-15'dir (13,14). Beyin içinde metastatik lezyonların yerleşim yeri serebral volüm ve serebral kan akımı ile ilişkilidir. Beyin metastazlarının %80'i serebral hemisferlerde, %15'i serebellumda, %5'i beyin sapındadır (2,15). Sekonder beyin tutulumlarının %75'ini multipl beyin metastazları teşkil eder (16-18). Melanoma, kolon, meme, akciğer primerli beyin tutulumları genelde multipl beyin metastazı olmasına karşın, renal hücre kaynaklı metastazlar genelde tek lezyondur (18). Beyin metastazlarının epidemiyolojisi Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

2.2. Beyin Metastazlarında Tanı ve Laboratuvar

Beyin metastazlarının tanı ve takibinde en duyarlı görüntüleme yöntemi kontrastlı MRI (Magnetic Resonance Imaging)'dir. Heally ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intravenöz '*Gadolinium-Diethylene Triamine Pentaacetic Acid*' (Gd-DTPA) uygulaması sonrasında MRI ile yapılan görüntülemenin metastatik lezyonların teşhisinde en duyarlı yöntem olduğu gösterilmiştir (19). MRI'da beyin metastazları tipik olarak gri-beyaz

cevher bileşke bölgesinde ödem oluşturmuş kontrast tutan lezyonlar şeklinde görülür. T1 ağırlıklı kontrastlı MRI'lar, mevcut olan lezyon sayısını

Tablo 2.1:Beyin metastazlarının epidemiyolojisi (Lippincott Williams & Wilkins, 2001)

Beyin Metastazlarının Epidemiyolojisi	Görülme Sıklığı
Primer bölge:	
Akciğer	%50
Meme	%15-20
Diğer primer bölgeler	%10-15
Primeri bilinmeyen	%10-15
Melanoma	%10
Kolon	%5
Diğer Özellikler:	
Medyan Sağkalım	<1 yıl
Ortalama yaş	60
Otopsi insidansı	%10-30
Metastatik/primer oranı	10/1

göstermekle birlikte, piamaterde düzensiz olarak hiperintens görünüm özelliği olan leptomeningeal tutulumları da göstermektedir. Ayrıca MRI ile tümörün histolojik tipi hakkında radyolojik yorum yapılabilmektedir. Örneğin; kontrastsız T1 ağırlıklı serilerde malign melanom metastazı içerdiği kan ve melanin pigmenti nedeniyle sıklıkla hiperintens lezyonlar şeklinde görünmektedir. Metastatik odak çevresindeki ödem, T2 ağırlıklı serilerde ve T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekanslarında tespit edilebilmektedir.

Rutin pratikte, beyin metastazı şüphesinde ilk tercih edilen radyolojik tetkik kolay ulaşılabilmesi nedeniyle bilgisayarlı tomografidir. Tomografi çalışmaları sonucunda, beyin metastazlı hastaların %50'sine multipl metastaz tanısı konulurken, MRI ile yapılan ileri görüntüleme sonucunda bu oran %67 olarak tespit edilmiştir (15-16). Bu nedenle tomografi ile tanı konulmuş metastatik tek lezyonlar, kontrastlı MRI ile yeniden değerlendirilmelidir. Metastaz olduğundan şüphe edilen serebral kitlenin sistemik primer hastalığının araştırılması yapılırken primer tümörlerin beyine metastaz yapma sıklıkları göz önüne alınmalı ve ilk şüphelenen primer akciğer kanseri olmalıdır. Primer hastalığın tanısının konulması için akciğer grafisi ve akciğer tomografisi tetkikleri öncelikle elde edilmelidir. Ek olarak abdominopelvik tomografi diğer primer kaynak olabilecek gastrointestinal veya renal hücreli tümörleri araştırmak için gerekli olan tetkiktir. Meme kanserinden şüphelenilen hastalarda, primerin araştırılmasında mamografi önemli bir tetkiktir. Şüpheli ekstraserebral hastalık tespit edildiğinde histolojik tanının konulması için biyopsi gerekmektedir. Primer araştırmada biyopsi mümkün olmazsa beyin lezyonunun metastazektomisi veya lezyondan biyopsi ile histopatolojik tanının araştırılması önerilmektedir. Bilinen kanser hikayesi olmayan hastalarda, görüntüleme tetkikleriyle tespit edilen tipik metastaz görünümlü lezyonların %15'ini beyin metastazları teşkil etmektedir (20,21). Bilinen kanser hikayesi olan hastalarda, tespit edilen beyin lezyonlarının yaklaşık %11'i metastaz değildir (22).

Beyin metastazlarında prognoz genel olarak kötü olup, herhangi bir tedavi uygulanmadığında medyan sağkalım 4 haftadır (23). Lezyonun çevresindeki ödemi azaltmak için sadece steroidlerin uygulanması ile sağkalım ortalama 2-3 aya kadar uzatılabilir (24). Eksternal radyoterapinin steroidlere eklenmesi ile birlikte medyan sağkalım 4-6 aya kadar yükselmektedir (23-25).

Tedavi stratejisinin belirlenmesi, sadece beklenen sağkalım süresini artırmak için değil aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini artırmak içinde çok önemlidir. Beyin metastazlı hastalarda yaşam kalitesini bozan durumlar; fokal nörolojik ve nöropsikiyatrik semptomlar, kafa içi basıncının artması ile

meydana gelen semptomlar, ekstrakranial hastalığın sebep olduğu semptomlar ve psikolojik semptomlardır. Yaşam kalitesini azaltan sebeplerden bir diğeri de tedaviye bağı (cerrahi-radyoterapi) uzamış hospitalizasyondur.

Beyin metastazlı hastaların prognozu, hastaların sahip oldukları RPA (Recursive Partitioning Analysis) klasifikasyonu ile yakından ilişkilidir. RTOG'nin (Radiation Therapy Oncology Group) tüm beyin radyoterapisi uygulanan 1200'den fazla beyin metastazlı hastayı içeren 3 çalışmasında, RPA klasifikasyonunu belirleyen prognostik faktörler tanımlanmıştır (24). Karnofsky performans statüsü (KPS), yaş, primer tümörün kontrolde olup olmadığı, beyinden başka bir bölgede metastatik lezyon varlığı (ekstrakranial metastaz) en önemli prognostik faktörlerdir. 3 prognostik RPA klasifikasyon sınıfı vardır;

- **RPA klas 1;** KPS ≥ 70 ; yaş < 65 ; primer tümör kontrolde; ekstrakranial metastaz yok,
- **RPA klas 2;** KPS ≥ 70 ; yaş ≥ 65 ; ve/veya primer tümör kontrolde değil; ve/veya ekstrakranial metastaz mevcut ve
- **RPA klas 3;** KPS'si < 70 olan bütün hastalar.

RPA klas 1, 2 ve 3 hastaların medyan sağkalımı sırasıyla 7.1, 4.2, ve 2.3 aydır (24,26). Bu analiz, hastaların sınıflanarak uygun tedavinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır (Tablo 2.2).

Beyin metastazlarında kullanılan diğeri bir prognoz belirleme sistemi de radyocerrahi için kullanılan SIR (Score Index for Radiosurgery-Radyocerrahi İçin Skor İndeksi)'dir (27). Bu skrolama sisteminde; hastanın yaşı, Karnofsky performans statüsü, sistemik hastalığın kontrol durumu, beyindeki en büyük metastatik lezyonun volümü ve beyin metastazı sayısı değerlendirilmektedir. SIR, bu beş prognostik faktöre özelliklerine göre 0, 1, 2 numerik değerleri verilmesiyle toplam SIR değeri hesaplanarak kullanılmaktadır (Tablo 2.3). Toplam SIR değeri 0-3 olan hastalarda ortalama sağkalım 2.9 ay, 4-7 olan hastalarda 7 ay, 8-10 olan hastalarda ise 31.4 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 2.2: Beyin metastazlarında RPA (Recursive Partitioning Analysis) klasifikasyonu

RPA klas 1	Median sağkalım (ay)
KPS ≥ 70 , yaş < 65 , primer hastalığı kontrolde, ekstrakranial metastaz yok	7.1
Tek beyin metastazı	13.5
Multipl beyin metastazı	6.0
RPA klas 2	
KPS ≥ 70 ve takip eden özelliklerden en az bir tanesi: -yaş ≥ 65 -primer tümör kontrolde değil -ekstrakranial metastaz mevcut	4.2
Tek beyin metastaz	8.1
Multipl beyin metastazı	4.1
RPA klas 3	
KPS'si < 70	2.3

Tablo 2.3: Radyocerrahi için skor indeksi

Radyocerrahi için Skor İndeksi (SIR)			
	0	1	2
Yaş	≥ 60	51-59	≤ 50
KPS	< 50	60-70	> 70
Sistemik hastalığın durumu	Progresif hastalık	Parsiyel remisyon ya da stabil hastalık	Tam klinik remisyon ya da hastalığa ait bulgu yok
En büyük beyin metastazının volümü (cm ³)	> 13	5-13	< 5
Metastaz sayısı	≥ 3	2	1

2.3. Beyin Metastazlarında Görülen Klinik Semptom ve Bulgular

Beyin metastazlı olgularda en sık görülen semptom, baş ağrısı şikayetidir (28). Ağrının karakteristik özelliği genelde künt ve bifrontal olmasıdır. Primer kanser hikayesi ve baş ağrısı şikayeti olan hastalarda mutlaka beyin metastazından şüphe edilmelidir. Semptomların etyolojisinde, kafa içi basıncının artması, kitlenin etkisi ile oluşan fokal beyin hasarı ve beyin ödemi rol oynamaktadır.

Beyin metastazlı hastalarda gelişen klinik semptom, bulgular ve sıklıkları Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4: Beyin metastazlarında görülen klinik semptomlar, bulgular ve görülme sıklıkları

Beyin metastazlarında klinik semptom ve bulgular			
Semptomlar	Görülme sıklığı(%)	Bulgular	Görülme sıklığı(%)
Baş ağrısı	49	Hemiparazi	59
Mental problemler	32	Kognitif bozukluk	58
Güç kaybı	30	Duyu bozuklukları	21
Ataksi	21	Papil ödem	20
Bayılma	18	Ataksi	19
Konuşma bozukluğu	12	Apraksi	18

2.4 Beyin Metastazlarının Tedavisi

Günümüz tıp teknolojisinde beyin metastazlarının tedavisindeki seçenekler; cerrahi rezeksiyon, tüm beyin radyoterapisi, stereotaktik radyocerrahi ve bu tedavi modalitelerinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Ancak beyin metastazlarının tedavisinde, tüm beyin radyoterapisinden sonra radyocerrahi veya sadece radyocerrahi uygulama konusu radyasyon onkologları arasında münazara konusu olmaya devam etmektedir. Tüm beyin radyoterapisi, multipl beyin metastazlı hastalarda standart tedavidir ve sıklıkla

cerrahi eksizyon sonrası, lokal kontrolü artırmak ve mikrometastazları elimine etmek amacıyla 10 fraksiyonda toplam 30 Gy (gray) ya da 5 fraksiyonda toplam 20 Gy şeklinde uygulanmaktadır (29). Tüm beyin radyoterapisinin akselere hiperfraksiyone dozlarda uygulanması ile konvansiyonel dozlarla uygulanması arasında sağkalım farkı saptanmamıştır. Murray ve arkadaşlarının (30) yaptığı RTOG-9104 çalışmasında akselere hiperfraksiyone rejim (günde 2 fraksiyon fraksiyon dozu 1.6 Gy toplam 54.4 Gy) ile konvansiyonel yöntem (10 fraksiyonda toplam 30 Gy) karşılaştırılmış ve her iki hasta grubunda da medyan sağkalım 4.5 ay, 1 yıllık sağkalım sırasıyla akselere hiperfraksiyone rejim uygulanan hastalarda %19 ve konvansiyonel tedavi dozu uygulanan hastalarda ise %16 olarak tespit edilmiştir. Tsao ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada beyin metastazlarında standart tüm beyin radyoterapisinin doz fraksiyasyon şeması 10 fraksiyonda 30 Gy veya 5 fraksiyonda 20 Gy şeklinde önerilmektedir.

2.4.1 Cerrahi Tedavi

Stereotaktik prensiplere dayalı görüntü rehberliği teknolojisi ve gelişmiş mikrocerrahi yöntemlerinin kombinasyonu ile stereotaktik cerrahi yaklaşım, beyin metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon şansını artırmış ve cerrahi rezeksiyon sonrası gelişebilecek morbidite ve mortalite sırasıyla %6-8 ve %2-5 oranlarında azalmıştır (20,31,32). Beyin metastazı gelişen hastalarda tümör lokalizasyonu cerrahi tedaviye uygunsa;

- RPA klas 1 hastalarda,
- 3 cm'den büyük olan tümörü olan hastalarda,
- ≤ 4 metastatik lezyonu olan hastalarda,
- Semptomatik lezyonu olan hastalarda (kitle etkisi oluşturan lezyonlar, hidrosefali gelişen, kontrol edilemeyen ödem ve bayılması olan hastalarda)
- Primer tümör histolojisi bilinmeyen hastalarda uygulanabilmektedir (33,34).

Metastazın cerrahi olarak çıkarılması, semptomatik kitle etkisini ve serebrospinal sıvı akışındaki bozukluğu azaltarak peritümöral ödemin ortadan kalkmasını sağlamaktadır. Bu hızlı düzelme sayesinde kortikosteroid ve antiepileptik ilaç kullanımı azalmakta ve bu ilaçlara bağlı yan etkiler engellenmektedir.

2.4.2 Sadece Tüm Beyin Radyoterapisi Uygulaması ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması

Beyin metastazlı hastaların yaklaşık %30-50'si daha iyi prognozlu altgrup olan tek beyin metastazına sahip altgruptur (3,22). Bu altgrupla ilgili sadece cerrahi ve cerrahi sonrası radyoterapi gruplarını karşılaştıran önemli prospektif randomize çalışmalar bulunmaktadır (22,35,36).

1990 yılında Patchell ve arkadaşları (22) tarafından yapılmış randomize çalışmada biopsi ve sonrasında radyoterapi (23 hasta) ile tam rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi (25 hasta) uygulanan hasta grupları karşılaştırılmıştır. Tüm beyin radyoterapisi her iki grupta da 12 fraksiyonda fraksiyon başına 3 Gy verilerek toplam 3600 cGy (santigray) şeklinde uygulanmıştır. Tam rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi uygulanmış grupta sağkalım, biyopsi ve sonrasında radyoterapi uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha uzun tespit edilmiştir. Tam rezeksiyon grubunda medyan sağkalım 9.2 ay iken, biyopsi uygulanan grupta 3.5 ay olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Ek olarak, beyin metastazı rekürrensi gelişene kadar geçen süre ve nörolojik nedenlerle ölüme kadar geçen süre, tam rezeksiyon uygulanan grupta belirgin olarak daha uzun bulunmuştur. Bir aylık mortalite oranının biyopsi sonrası radyoterapi ve cerrahi tam rezeksiyon sonrası radyoterapi gruplarının her ikisinde de %4 olarak saptanması, metastazektomi cerrahisinin ekstra bir mortalite oluşturmadığını göstermiştir.

Patchell'in çalışmasında (22) elde edilen sonuçlar Vetch ve arkadaşları (36) tarafından yapılan çalışmayla da desteklenmiştir. Vetch ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada, toplam 63 hastanın 31'ine sadece tüm beyin radyoterapisi, 32'sine ise cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanmıştır. Tüm beyin radyoterapisi her iki grupta da 4000 cGy olarak aynı

dozda uygulanmıştır. Vetch çalışmasında (36) cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta sağkalım anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta 10 ay, sadece tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta 6 ay).

Mintz ve arkadaşlarının (35) yaptığı çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak cerrahinin sağkalım üzerine olumlu etkisi hastaların sahip olduğu kötü prognostik özellikler (ilerlemiş ekstras Kranial hastalık ve düşük performans statüsü) nedeniyle gösterilememiştir. Mintz çalışmasında hastaların %45'inde ekstras Kranial metastazlar olmasına karşın bu oran Patchell'in çalışmasında %37.5, Vetch'in çalışmasında ise %31.5'tir. KPS (Karnofsky performans statüsü) statüleri değerlendirildiğinde Mintz'in çalışmasında (35) hastaların %21'inin KPS'si <70, diğer çalışmalarda ise hastaların tümünün KPS'si ≥70'ti. Bahsedilen 3 çalışmanın sonuçları Tablo 2.5'te özetlenmiştir.

Noordijk ve arkadaşlarının (113) yaptığı çalışmada da cerrahi ve sonrasında uygulanan tüm beyin radyoterapisi ile sadece tüm beyin radyoterapisi karşılaştırılmış kombine tedavi grubundaki hastaların sağkalım süreleri daha uzun tespit edilmiştir (p=0.04).

2.4.3 Sadece Cerrahi Uygulama ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması

Beyin metastazlarında cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tüm beyin radyoterapisinin yararı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Smalley ve arkadaşlarının (37) yaptığı retrospektif çalışmada tek beyin metastazı olan hastalar opere edilip sadece gözlem ve tüm beyin radyoterapisi gruplarına ayrılmıştır. Gözlem grubunda bulunan hastaların %85'inde lokal ve intraserebral uzak rekürrens tespit edilirken, bu oran cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta %21 olarak bulunmuştur. Adjuvan tüm beyin radyoterapisi alan grupta medyan sağkalım, gözlem grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun (adjuvan tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta 21 ay, gözlem grubunda 11.5 ay) tespit edilmiştir.

Tablo 2.5: Patchell, Vecth ve Mintz'in çalışmalarının sonuçlarının özeti

Değişkenler	Patchell ve ark.	Vecth ve ark.	Mintz ve ark.
Tedavi	WBRT–Cerr+WBRT	WBRT-Cerr+WBRT	WBRT-Cerr+WBRT
Hasta sayısı	23-25	31-32	43-41
Uygunluk kriterleri	KPS≥70, yaş ≥18	WHO PS≤2, yaş≥18	KPS≥50, yaş<80
Steroid kullanımı	Bütün hastalar	Çoğunluk	Bütün hastalar
Medyan sağkalım (ay)	3.5-9.2 p< 0.05	6-10 p<0.04	6.3-5.6 p<0.24
SSS nedenli ölüm (%)	50-29	33-35	63-46
Fonksiyonel bağımlılığı olmayan sağkalım (ay)	1.8-8.8 p<0.05	3.5-7.5 p<0.06	Rapor edilmemiş
Lokal rekürrens (%)	52-20 p<0.02	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş
WBRT: Whole Brain Radiotherapy, Cerr: Cerrahi, KPS: Karnofsky Performans Statüsü, WHO PS: World Health Organization Performans Statüsü, SSS: Santral Sinir Sistemi			

Patchell ve arkadaşlarının (38) yaptığı randomize bir çalışmada postoperatif tüm beyin radyoterapisinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Çalışmada 95 tek lezyonu olan hasta opere edilerek gözlem ve tüm beyin radyoterapisi (50.4 Gy) gruplarına ayrılmıştır. Çalışmacılar tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta lokal ve intraserebral uzak rekürrens oranını %14 olarak tespit etmişlerdir. Gözlem grubunda ise bu oran %70'tir. Opere edilen bölgede rekürrens, gözlem grubundaki hastaların %46'sında, tüm

beyin radyoterapisi uygulanan hastaların %10'unda oluşmuştur. Ek olarak, tüm beyin radyoterapisi grubunda nörolojik progresyondan ölüm oranı %14, postoperatif gözlem grubunda %37'dir (38).

Adjuvan tüm beyin radyoterapisi yerine cerrahi kaviteye radyocerrahi olarak boost uygulanması da tedavi modaliteleri arasındadır. (39). Bu tedavi yöntemi nörolojik fonksiyonları iyi olan seçilmiş hastalarda geçerli bir tedavi opsiyonu olabilir. Bu yöntemin uygulanabilmesi için hastanın tedavi sonrası görüntüleme takibinin düzenli ve sık yapılması gerekmektedir.

2.4.4 Sadece Cerrahi Uygulaması ile Sadece Radyocerrahi Uygulamasının Karşılaştırılması

Beyin metastazlarında mikrocerrahi eksizyon ile stereotaktik radyocerrahinin karşılaştırılması retrospektif çalışmalar ile sınırlıdır. Bindal ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada, 13 hastaya sadece radyocerrahi (medyan doz 20 Gy), 62 hastaya ise sadece metastazektomi uygulanmıştır. Gruplar; primer tümör tipi, sistemik hastalığın durumu, Karnofsky performans statüleri, beyin metastazlarının oluşum zamanları, beyin metastazı sayısı, yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değerlendirilmiştir.

Bindal'ın yaptığı bu çalışmada (40) her iki grup arasında istatistik olarak belirgin bir sağkalım farkı tespit edilmiş (radyocerrahi grubunda 7.5 ay, metastazektomi uygulanan grupta 16.4 ay) ve sağkalımdaki bu farkın nedeninin stereotaktik radyocerrahi uygulanan lezyonun progresyonunun sağkalım süresinde azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak çalışmanın dizaynı konusunda pekçok eleştiri mevcuttur. Bunlardan en önemlileri, uygulanan radyocerrahi dozunun düşük olması nedeniyle stereotaktik radyocerrahi uygulamasının tümör kontrolünü sağlayamaması ve metastazektomi kolundaki hastaların bütünü genel durumunun stereotaktik radyocerrahi uygulanan gruba göre daha iyi olması nedeniyle gruplar arasında eşitliğin sağlanamamış olmasıdır. Sağkalımdaki anlamlı farkın nedeni, çalışmanın eleştiri konusu olan sebeplerden kaynaklanabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Shinoura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da radyocerrahi ile karşılaştırıldığında, cerrahinin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (41). Araştırmacılar beyin metastazlarında sadece LINAC (lineer akseleratör) - tabanlı radyocerrahi ile metastazektomi sonrasında uygulanan tüm beyin radyoterapisini karşılaştırmışlar, cerrahi uygulanan grupta rekürrense kadar geçen süre 25 ay, stereotaktik radyocerrahi uygulanan grupta ise 7.2 ay olarak bulmuşlardır ($p=0.00199$). Hastaların ekstrakranial hastalıklarının durumları hakkındaki veri eksikliği ve radyocerrahi uygulanan gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi gruba oranla daha fazla beyin metastazına sahip olması çalışmanın eleştirilen en önemli özellikleridir.

Cerrahi ve radyocerrahinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmanın olmaması ve yapılan retrospektif çalışmaların yetersizliği nedeniyle bu iki tedavi modalitesinin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir.

Cerrahi olarak çıkarılabilecek, ödem ve kitle etkisi oluşturan küçük yüzeysel tümörlerde cerrahi veya stereotaktik radyocerrahi tedavi seçeneklerinin her ikisi de uygulanabilir. Bu durumda tedavi kararı doktorun tecrübesine ve hastanın tercihine göre değişebilir. Ancak derin yerleşimli, cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan tümörlerin tedavisinde stereotaktik radyocerrahi daha uygun bir tedavi modalitesidir. Büyük lezyonu olan hastalarda ($>3-3.5$ cm) stereotaktik radyocerrahinin uygulanması kritik dokular ve ışınlanan beyin dokusunun fazla olması nedeniyle uygulanamayabilir. Semptomatik hastalarda veya hayatı tehdit edecek kitle etkisi, geniş ödemi olan hastalarda cerrahi uygulanması gerekmektedir. Performans statüsü iyi olmayan ve sistemik hastalığı kontrolde olmayan hastalar tek intrakranial lezyonu olsa bile cerrahi gibi agresif tedaviden fayda görmeyebilirler. Bu vakalarda tüm beyin radyoterapisi, fraksiyone stereotaktik radyoterapi veya stereotaktik radyocerrahi gibi daha az invaziv yaklaşımlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak kötü performans skorunun nedeni beyindeki metastazının oluşturduğu kitle etkisi veya ödeme bağlı ise agresif tedavilerin faydalı olabileceği unutulmamalıdır.

2.4.5 Multipl Beyin Metastazlarına Cerrahi Yaklaşım

Tek beyin metastazı olan hastalar, tümör yeri ve hasta cerrahiye uygunsa opere edilmelidirler. Multipl beyin metastazı olan hastalar çoğunlukla tüm beyin radyoterapisi ile tedavi edilirler. (43).

Son yıllarda multipl beyin metastazı olan hastalara da cerrahi bir tedavi opsiyonu olarak sunulmaktadır. Ancak bu hastalarda uygulanan cerrahinin sonuçları tek beyin metastazına sahip olan hastalar kadar açık değildir. Günümüze kadar multipl beyin metastazı olan hastalarda uygulanan cerrahinin klinik yararları randomize çalışmalarda değerlendirilmemiştir (48). Bazı retrospektif çalışmalar bize bu konuda bilgi vermektedir. Bindal ve arkadaşlarının (44) yaptığı çalışmada, metastazektomili multipl beyin metastazına sahip 56 hasta ile metastazektomili tek beyin metastazına sahip olan hastalar karşılaştırılmış, benzer sağkalım oranları tespit edilmiştir. Tüm lezyonların çıkarıldığı durumlarda cerrahinin yararlı etkileri gözlenmiştir. Bindal ve arkadaşlarının (44) çalışmasından elde edilen bir diğer bilgi de multipl beyin metastazı olan hastalarda uygulanan cerrahinin morbiditesinin, tek lezyonların cerrahi morbiditesinden farklı olmadığıdır. Wronski ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada da opere beyin metastazlı tek ve multipl lezyona sahip olan hastalar arasında toplam sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Multipl beyin metastazı olan hastalarda herhangi bir lezyona veya bütün lezyonlara cerrahi uygulanması hastanın klinik durumuna ve cerrahin tecrübesine bağlıdır. Multipl beyin metastazlı hastalarda cerrahi; lezyonun kritik anatomik bölgede olması, belirgin kitle etkisi yapması, kontrol edilemeyen ödem ve bayımlara neden olması veya yaşam kalitesini bozması gibi nedenlerden sadece semptom oluşturan lezyona uygulanabilir. Kalan lezyonlar için cerrahi olmayan yöntemler kullanılabilir. Cerrahi ayrıca primeri tespit edilememiş multipl beyin metastazı olan hastalarda doku tanısı koymak amacıyla da uygulanabilmektedir.

Multipl beyin metastazlı hastalarda cerrahiye karar verilirken en önemli faktör, sistemik hastalığın yaygınlığı ve aktif olup olmadığıdır. Bindal ve

Iwadata'nin yaptığı çalışmalarda yaygın sistemik hastalığın multipl beyin metastazlı hastalarda kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (44,45). Dört veya daha fazla lezyonu olan ve sistemik hastalığı kontrolde olmayan hastalarda prognoz kötüdür ve cerrahiden fayda göremeyeceği düşünülmektedir (44,46).

2.4.6 Tekrarlayan Metastatik Lezyonlarda Cerrahinin Yeri

Lokal veya intraserebral uzak rekürrenslerde cerrahi bir tedavi opsiyonudur. Bu grup hastalarda uygulanan cerrahi, sağkalım ve hayat kalitesini artırmaktadır (49-50). Stereotaksi rehberliğinde brakiterapi iyi prognozlu (RPA klas 1) ve büyük lezyona (>3.5 cm) sahip olan hastaların rekürrenslerinin tedavisinde alternatif olarak uygulanabilmektedir. Ostertag'ın (51) çalışmasında, İyot-125'in intertisyel olarak beyin metastazlarına uygulanması ile yüksek oranda tümör remisyonu sağlanmıştır.

Oral temozolamid gibi yeni kemoterapi ilaçları cerrahi veya radyocerrahi olarak tedavi edilemeyen *non-germ cell* ve *non-small cell* primerli metastazlarda nadiren kullanılan bir tedavi şeklidir. Hastaların büyük bir bölümünde sağkalıma veya yaşam kalitesine sınırlı bir katkı sağlasa da, diğer tedavi modalitelerinin başarısız olduğu durumlarda son seçenek olarak kullanılmaktadır (14).

2.4.7 Radyocerrahi

Multipl beyin metastazları, metastazın cerrahi olarak ulaşılamayacak bölgede olması veya hastanın medikal komorbiditeleri nedenlerinden beyin metastazlarının 1/3'ünden daha azının cerrahi olarak çıkartılabildiği tahmin edilmektedir. Seçilmiş inopebabl hastalarda stereotaktik radyocerrahi açık cerrahi rezeksiyona alternatif bir tedavidir. Görüntüleme, stereotaksi, planlama programları ve robotik alanlardaki gelişmeler stereotaktik radyocerrahinin intrakranial patolojilerde uygulanabilirliğini artırmıştır.

Stereotaktik radyocerrahi, çevre sağlam dokunun korunarak yüksek doz radyasyonun tek seferde spesifik lezyona uygulandığı minimal invaziv bir tedavi modalitesidir. Biyolojik etkisini, tamir edilemeyen hücresel hasarlar (muhtemelen DNA sarmal kırıkları oluşturarak) ve gecikmiş vasküler

oklüzyonlar oluşturarak göstermektedir. Terapötik oran'ın (*therapotic ratio*) kullanılmaması nedeniyle radyorezistan lezyonların tedavisi de mümkün olmaktadır. Yüksek radyasyon dozlarının tek seferde uygulanması nedeniyle hedef volüm çevresindeki normal dokular risk altındadır. Bu nedenle kritik dokuların korunması önem arz etmektedir.

Stereotaktik radyocerrahinin temelleri, 1951 yılında Lars Leksell tarafından stereotaktik koordinat sistemiyle yeri belirlenmiş intrakranial lezyonlara çoklu radyasyon demetlerinin uygulanmasıyla atılmıştır. Leksell tarafından radyocerrahi ile ilk tedavi edilen intrakranial patoloji vestibüler schwannomadır.

Uygulanan çoklu radyasyon demetleri, hedefte yüksek dozlara çıkılmasına olanak sağlamış, hedef olmayan çevre sağlam dokularda ise radyasyonu dokuya zarar vermeyecek düşük dozlarda sınırlamıştır. Bu kavram *Gamma Knife* teknolojisinin gelişmesine öncü olmuştur. *Gamma Knife*, 201 kobalt kaynağını içeren ve bu kaynakların hastanın stereotaktik olarak pozisyonlamasının yapılmasından sonra hedefe odaklanıp bir izomerkez oluşturmasıyla lezyonların tedavi edildiği bir teknolojidir. Diğer bir radyocerrahi yöntemi ilk defa Betti ve arkadaşları tarafından 1984 yılında lineer akseleratörün (LINAC) keşfiyle başlamıştır. 1985 yılında Colombo ve arkadaşlarının çalışmalarıyla birlikte LINAC'lar yıllar içinde hassalık ve doğruluk esas alınarak geliştirilmiştir. İlk defa 1986 yılında Florida üniversitesinde beyin cerrahisi, radyasyon fizikçisi ve bilgisayar programlama uzmanlarından oluşturulan bir grup, LINAC tabanlı radyocerrahi sistemlerini geliştirmeye ve hastaları tedavi etmeye başlamışlardır. Bu sistemde Mayıs 1988 yılına kadar 2800 hasta tedavi edilmiş ve LINAC'lar artık bir çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır.

Günümüzde birçok ticari radyocerrahi sistemleriyle tedavi uygulanmaktadır. Hemen hemen bütün LINAC tabanlı radyocerrahi sistemlerinin mantığı aynıdır ve stereotaktik olarak yeri belirlenen intrakranial hedefe X veya gama ışınlarının lokalize edilmesi ile tedavi uygulanmaktadır. LINAC tedavi kafası (*gantry*) hasta etrafında dönenek radyasyonu hedefe

odaklamaktadır. Tedavi masasının (*couch*) hareket ettirilmesiyle oluşan non-coplanar arklar, hedefte yüksek dozlar oluştururken çevre sağlam dokuların korunmasını sağlamaktadır.

RTOG 95-08 çalışmasında *Gamma-Knife* ve lineer akseleratör tabanlı stereotaktik radyocerrahi uygulamalarındaki doz dağılımları karşılaştırılmış ve hastalar arasında sağkalım farkı bulunmamıştır.

Beyin gliomalarıyla karşılaştırıldığında, intrakranial metastazlar daha sferik, çoğunlukla daha küçük, sınırları belirgin olan lezyonlardır. Bu nedenlerle stereotaktik radyocerrahi tek veya birkaç beyin metastazı lezyonu (1-4 lezyon) için uygun bir tedavi şekli olabilmektedir.

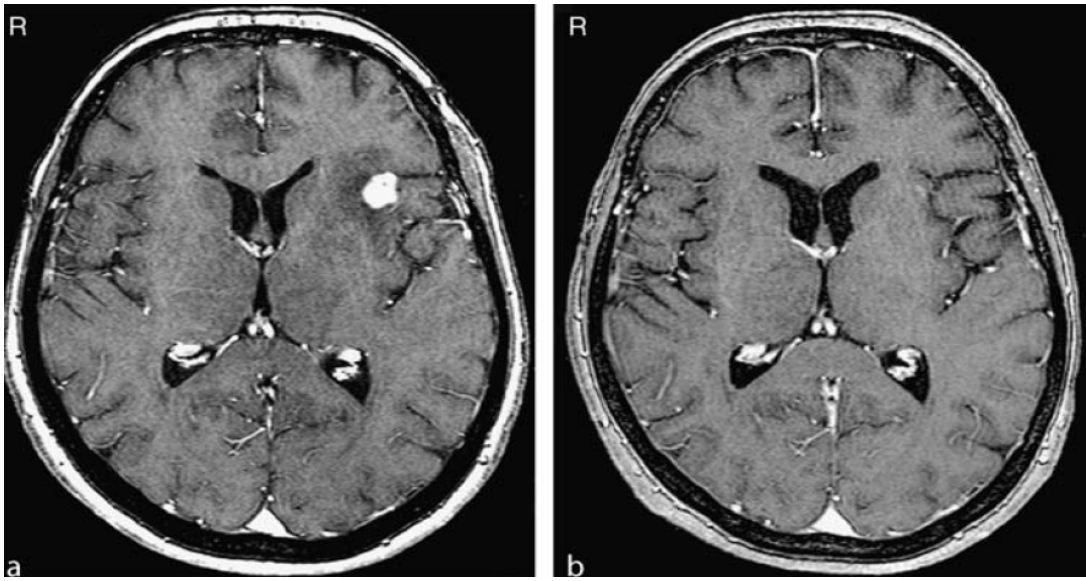
Intrakranial metastazlarda stereotaktik radyocerrahinin amacı; sağkalımı artırmak, tümörü tamamen ortadan kaldırmak, lokal kontrolü sağlamak ve tümöre bağlı semptomların gerilemesini sağlamaktır.

Sturm ve arkadaşlarının 1987 yılında beyin metastazlarında radyocerrahinin yararını gösterdiği çalışmanın yayınlanmasından sonra onbinlerce hasta radyocerrahi ile tedavi edilmiştir (53). Günümüzde radyocerrahi, beyin metastazlarında kabul gören bir tedavi modalitesidir. Radyocerrahi tek başına uygulanabileceği gibi tüm beyin radyoterapisine boost olarak veya tüm beyin radyoterapisinden sonra progresif intrakranial lezyonu olan hastalarda kurtarma tedavisi olarakta uygulanabilmektedir.

Birçok retrospektif çalışma sadece tüm beyin radyoterapisini, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında stereotaktik radyocerrahi ile karşılaştırmış ve kombine tedavinin lokal kontrol oranlarını (sadece tüm beyin radyoterapisi uygulamasında %55-60, kombine tedavi uygulamasında %73-94) artırdığı gösterilmiştir (54-59). Bu çalışmaların birçoğunda seçilmiş vakalarda uygulanan radyocerrahinin medyan sağkalımı 3-6 aydan 7-12 aya kadar uzattığı gösterilmiştir (52,55-62).

Maksimum çapı 3 cm olan tek beyin metastazının tedavisinde sadece radyocerrahi uygulanacak durumlarda optimum terapötik doz 20-24 Gy olmalıdır (46,61,64). Radyocerrahi uygulamalarında semptomatik ödem ve/veya radyasyon nekrozu görülme insidansı %2 ile %5 arasında değişim

göstermektedir. Radyasyon nedenli yan etkilerin, özellikle radyasyon nekrozunun az görülmesinin olası nedeni, beyin metastazlarının kompleks şekilli AVM veya kafa tabanı lezyonlarına göre daha küçük, sferik olması ve böylelikle daha konformal alanlardan kolayca tedavi edilebilmesidir. Voges ve arkadaşlarının (63) yaptığı çalışmada 10 Gy ve üzerinde doz alan perilezyonal bölgenin, radyasyon nekrozu için major risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Semptomatik radyasyon nekrozu insidansı, 10 Gy ve üzerinde doz alan perilezyonel bölgenin volümü 10 cc'yi geçtiği tedavi planlamalarında artmaktadır.



Şekil 2.1: Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 61 yaşında bayan hasta. İnsular bölgede beyin tek beyin metastazı (a) tedavi öncesi MRI görüntüsü ve (b) 20 Gy radyocerrahi uygulaması sonrası kontrol MRI görüntüsü

2.4.8 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Cerrahi Sonrasında Uygulanan Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması

Soliter beyin metastazları için radyocerrahi ile cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisini karşılaştıran prospektif ve retrospektif çalışmalar mevcuttur (32,65-67). Muacevic ve arkadaşlarının (65) yaptığı prospektif çalışmada lezyon boyutu ≤ 3 cm, Karnofsky performans statüsü ≥ 70 , primeri kontrolde olan tek beyin metastazlı, toplam 64 hasta, mikrocerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulaması (33 hasta) ile sadece

stereotaktik radyocerrahi (31 hasta) gruplarına ayrılmıştır. Her iki tedavi grubu arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta medyan sağkalım 9.5 ay, sadece radyocerrahi uygulanan grupta ise 10.3 aydır. Bir yıllık lokal kontrol oranlarında da istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamış, cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta lokal kontrol %82, sadece radyocerrahi uygulanan grupta %96.8 olarak tespit edilmiştir. Radyocerrahi uygulanan grupta uzak rekürrens oranı %25.8 iken cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta %3 olarak bulunmuştur. Bu fark kurtarma radyocerrahisinin uygulanmasıyla ortadan kalkmıştır.

Muacevic ve arkadaşlarının (32) yaptığı retrospektif çalışmada tek beyin metastazı olan, lezyon boyutu 3.5 cm'yi geçmeyen ve sistemik hastalığı kontrolde 108 hasta sadece stereotaktik radyocerrahi uygulaması ile cerrahi ve sonrasında uygulanan tüm beyin radyoterapisi gruplarına ayrılmıştır. Sadece radyocerrahi uygulanan gruptaki hastaların tümör boyutları, cerrahi ve sonrasında tüm beyin radyoterapisi uygulanan gruptaki hastaların tümör boyutlarından belirgin olarak daha küçüktür ve radyocerrahi uygulanan gruptaki hastaların büyük bir çoğunluğunun primeri malign melanomadır. Cerrahi ile kombine tüm beyin radyoterapisi uygulanan gruptaki medyan sağkalım 15.7 ay, sadece radyocerrahi uygulanan gruptaki medyan sağkalım 8.1 ay olmasına rağmen bu sağkalım farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Lokal kontrol ve gözlenen komplikasyon oranlarında, gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Ancak stereotaktik radyocerrahi uygulanan grupta intrakranial uzak relaps insidansı daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Çalışmacılar, radyocerrahi ile sağlanan lokal kontrol oranlarının, cerrahi ve tüm beyin radyoterapisinin kombinasyonu kadar iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

Schöggl ve arkadaşlarının (66) yaptığı retrospektif çalışmada, beyin metastazı boyutu <3 cm olan tek beyin metastazlı toplam 133 hasta tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında *Gamma Knife* radyocerrahi uygulaması ile sadece cerrahi uygulaması gruplarına ayrılmıştır. Gruplar arasında medyan

sağkalım ve 1 yıllık toplam sağkalımda istatistiksel olarak farklılık tespit edilmemiştir. Ancak çalışmacılar, lokal kontrolde ve tedavi ile ilişkili morbiditede radyocerrahiye daha üstün olarak bulmuşlardır.

O'Neill ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmada büyüklüğü ≤ 3.5 cm, derin yerleşimli veya ventriküler obstrüksiyona neden olmayan lezyonu olan hastaların 23'üne sadece stereotaktik radyocerrahi, 74'üne ise sadece cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan hastaların büyük bir çoğunluğu ek olarak tüm beyin radyoterapisi almışlardır. Bu iki grup arasında sağkalım ve ölüm nedeni bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmacılar stereotaktik radyocerrahi ve metastazektominin bu çalışmada birbirine üstünlüğü olmadığı sonucuna ulaşmıştır.

Uluslararası faz III EORTC 22952-26001 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında, 1-3 beyin metastazı olan hastalarda lokal tedavi sonrası (metastazektomi veya stereotaktik radyocerrahi) adjuvan tüm beyin radyoterapisinin rolü değerlendirilmiştir (42). Metastazektomi veya radyocerrahi uygulanan hasta grupları, adjuvan tüm beyin radyoterapisi veya gözlem kollarına ayrılmıştır. Radyocerrahi sonrası, tüm beyin radyoterapisi alan grupta ve gözlem grubunda yeni metastatik odağın oluşma oranı sırasıyla %33.3 ve % 48'dir ($p=0.02$). Daha önce radyocerrahi ile tedavi edilen metastatik odakta nüks oranı, tüm beyin radyoterapisi uygulanan hasta grubunda ve gözlem grubunda sırasıyla %19.2 ve %31'dir ($p=0.04$). Metastazektomi sonrası tüm beyin radyoterapisi alan grupta ve gözlem grubunda yeni metastatik odağın oluşma oranı sırasıyla %23.5 ve %41.8'dir ($p=0.01$). Daha önce cerrahi uygulanan metastatik odakta nüks oranı, tüm beyin radyoterapisi alan grupta %27.2 iken gözlem grubunda %59.5'tir ($p=0.0001$).

Araştırmacılar, EORTC çalışmasında metastazektomi veya radyocerrahi uygulanan 1-3 metastazlı hastalarda adjuvan tüm beyin radyoterapisinin intrakranial relapsların sıklığını azalttığı ancak sağkalıma katkısının olmadığını tespit etmişlerdir. Metastatik hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli özellikler; tümörün lokalizasyonu,

boyutu, lezyon sayısı, kitle etkisi, ödem ve dokunun histopatolojik tanısıdır. Ek olarak ekstras Kranial hastalığın durumu ve hastanın performans statüsü de tedavi modalitesinin seçilmesinde önem arz etmektedir.

2.4.9. Tüm Beyin Radyoterapisi ve Sonrasında Stereotaktik Boost Radyocerrahi Uygulaması ile Sadece Tüm Beyin Radyoterapisi Uygulamasının Karşılaştırılması

Beyin metastazlarında tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında stereotaktik radyocerrahiyle boost tedavisinin sadece tüm beyin radyoterapisi ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalar mevcuttur (5,54,68).

Kondziolka ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışma bu konuda yapılan ilk çalışmadır. 2-4 beyin metastazı bulunan, metastaz boyutu ≤ 25 mm olan hastalar sadece tüm beyin radyoterapisi (12 fraksiyonda 30 Gy) ile tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında boost radyocerrahi gruplarına ayrılmıştır. Sadece 27 hastanın değerlendirildiği bu çalışmada, 14 hastaya sadece tüm beyin radyoterapisi, 13 hastaya ise tüm beyin radyoterapisine ek olarak radyocerrahi uygulanmıştır. Kondziolka'nın çalışmasında (68), tüm beyin radyoterapisiyle birlikte radyocerrahi uygulamasının lokal kontrolü sağlamada daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Bu konudaki en kapsamlı çalışma olan Andrews ve arkadaşlarının (5) yaptığı 1-3 metastazlı hastalardan oluşan seride, 164 hastaya sadece tüm beyin radyoterapisi, 167 hastaya tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında boost olarak radyocerrahi uygulanmıştır. En büyük lezyon boyutunun 4, diğer lezyonun veya lezyonların 3 cm'yi geçmemesi metastazlarda aranan kriterlerdir. Çalışmada değerlendirilen hastalar ayrıca lezyon sayılarına ve ekstras Kranial metastaz olup olmamasına göre de gruplara ayrılmıştır.

Chougule ve arkadaşlarının (54) yaptığı çalışmada toplamda 30 cc'yi geçmeyen 1-3 beyin metastazına sahip ve hayat beklentisinin 3 aydan fazla olacağı öngörülen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Randomizasyon kolları, sadece *Gamma Knife* radyocerrahisi (tümör marjinine 30 Gy), tüm beyin radyoterapisi (30 Gy 10 fraksiyon) ile birlikte *Gamma Knife* radyocerrahisi (tümör marjinine 20 Gy) ve sadece tüm beyin radyoterapisi kollarından

oluşmuştur. Toplam medyan sağkalım sırasıyla 7, 5 ve 9 ay olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bahsi gecen 3 çalışmada da (5,54,68) tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında boost radyocerrahisi, sadece tüm beyin radyoterapisi ile karşılaştırıldığında kombine tedavinin lokal kontrolü artırdığı ancak toplam sağkalıma katkısı olmadığı gözlenmiştir. Sadece tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 5.7-9 ay iken tüm beyin radyoterapisi ile birlikte stereotaktik boost radyocerrahisi uygulanan grupta 5-11 ay olarak tespit edilmiştir.

Andrews ve arkadaşlarının yaptığı RTOG çalışmasında (5) tek metastazı olan, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında radyocerrahi uygulanan hastalarda sağlanan lokal kontrol ve toplam sağkalımın, cerrahi ile birlikte tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir.

Shaw ve Sneed'in yaptığı çalışmalarda (69,70) radyocerrahi ile tedavi edilen hastalarda tüm beyin radyoterapisinin yararlı olup olmadığı sorgulanmıştır ve 1-3 metastazlı olgularda başlangıç tedavisi olarak tüm beyin radyoterapisi uygulamasının ertelenmesinin sağkalımı etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Beyin metastazı nedeniyle radyocerrahi uygulanan hastalarda ek metastazlar ortaya çıktığında radyocerrahi prosedürü tekrarlanabilmektedir ve böylelikle tüm beyin radyoterapisinin neden olduğu kognitif fonksiyonların kaybını geciktirmektedir (71).

2.4.10 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Tüm Beyin Radyoterapisinin Karşılaştırılması

Chougule ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, (54) sadece *Gamma-Knife* radyocerrahisi uygulaması, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında *Gamma-Knife* radyocerrahi uygulaması ve sadece tüm beyin radyoterapisi uygulaması karşılaştırılmıştır. Lokal kontrol oranları, radyocerrahi uygulanan iki grupta da sadece tüm beyin radyoterapisi uygulanan gruba göre daha

yüksek tespit edilmiştir. Lokal kontrol oranları, sadece radyocerrahi uygulanan grupta %87, tüm beyin radyoterapisi sonrasında radyocerrahi uygulanan grupta %91, sadece tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta ise %62 olarak tespit edilmiştir. Medyan sağkalım, sadece radyocerrahi uygulamasında 7, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında radyocerrahi uygulamasında 5 ve sadece tüm beyin radyoterapisi uygulamasında 9 ay olarak hesaplanmış ve sağkalım oranlarında 3 grup arasında istatistik olarak farklılık saptanmamıştır.

Hasegawa ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada, beyin metastazlarının sadece stereotaktik radyocerrahi ile kontrol altına alınabileceği ve radyocerrahiye eklenen tüm beyin radyoterapisinin oluşturduğu radyasyona bağlı toksisiteyi engelleyebileceği gösterilmiştir. Çalışmacılar sadece radyocerrahiyi, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında uygun radyocerrahiye alternatif olarak önermişlerdir. Sneed ve arkadaşlarının yaptığı iki retrospektif çalışmada (52,73) başlangıç tedavisi olarak radyocerrahi uygulanan hastalarda tüm beyin radyoterapisinin uygulanmamış olması sağkalım sürelerini değiştirmemiştir.

Rades ve arkadaşları (6) sadece radyocerrahi ile sadece tüm beyin radyoterapisini karşılaştırmışlar, RPA klas 1-2, beyin metastazı sayısı 1-3 olan hastalardaki sonuçları değerlendirmişlerdir. Çalışmacılar, 1-3 beyin metastazı olan RPA klas 1 ve 2 hastalarda sadece stereotaktik radyocerrahi uygulamasının, sadece tüm beyin radyoterapisi uygulamasına göre lokal kontrol ve tüm beyin kontrol oranlarının daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Toplam sağkalım ve uzak metastaz oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada, stereotaktik radyocerrahinin daha etkin bir tedavi şekli olduğu ve tedavinin daha kısa sürmesi nedeniyle hastalar için daha konforlu olduğu gösterilmiştir.

Kocher ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada, sadece stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilen inoperabl beyin metastazlı 117 hasta ile (medyan yaş 60) daha önce tüm beyin radyoterapisi uygulanmış 138 hasta (medyan yaş 58) karşılaştırılmıştır. Radyocerrahi grubunda en sık primer

tümör, küçük hücreli olmayan akciğer kanseridir (%30). Hastaların %27'si malign melanoma, %13'ü renal hücreli karsinom, %12'si meme kanseri primerlidir. Hastalar tek lezyon lezyona sahiptir ve lezyonlara derin yerleşimli olması nedeniyle cerrahi uygulanamamıştır. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastaların %28'inin primeri küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, %19'unun ise daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülen meme kanseridir (78) (%6 melanoma, %5 renal hücreli kanser, %42 diğer). Tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastaların lezyonları radyocerrahi uygulanan gruptaki hastalara benzer şekilde tektir ve tümörün yerleşim yeri nedeniyle cerrahi uygulanamamıştır. Bütün hastalar RPA klasifikasyonuna göre 3 gruba ayrılmıştır. Radyocerrahi uygulanan RPA klas 1 (KPS $\geq$ 70, primer tümör kontrolde, yaş <65) hastalarda medyan sağkalım 25.4 ay iken, tüm beyin radyoterapisi uygulanan RPA klas 1 grubunda ise 4.7 ay olarak tespit edilmiştir. RPA klas 3 (KPS < 70) hastalarda her iki grup arasında sağkalım farkı gözlenmemiş ve radyocerrahi uygulanan grupta 4.2 ay, tüm beyin uygulanan grupta 2.5 ay olarak tespit edilmiştir. RPA klas 2 (kalan diğer bütün hastalar) hasta grubunda uygulanan radyocerrahinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük bir sağkalım avantajı sağladığı gözlemlenmiştir (radyocerrahi uygulanan grupta 5.9 ay, tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta 4.1 ay). Radyocerrahi ile tedavi edilen metastazlardaki lokal kontrol oranları RPA klas 1,2,3 hastalarda benzer oranlardadır. Ancak tedavi alanı dışındaki yeni metastazlar, RPA klas 2 ve 3'te olası aktif ekstrakranial tümör nedeni ile RPA klas 1'den daha fazla tespit edilmiştir. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta lokal kontrol değerlendirilememiştir. Radyocerrahi grubundaki 117 hastadan 4'ünde (%3) tedavi sonrası 15.ayda semptomatik radyasyon nekrozu gelişmiştir ve hastalar kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta tedavi sonrasında radyasyon nekrozu gelişmemiştir. Radyocerrahi ve tüm beyin radyoterapisi gruplarının her ikisinde de tedavi sonrası demans semptomları ve nöropsikolojik disfonksiyon saptanmamıştır.

Beyin metastazlarında radyocerrahi, tüm beyin radyoterapisi ile karşılaştırıldığında lokal kontrolü artırdığı şüphesizdir. Sağkalımdaki

başarısızlığın nedeni lokal beyin rekürrenslerine ek olarak sistemik progresyon, uzak intrakranial başarısızlık gibi sebeplerden kaynaklanabilir. Bu nedenle ışınlanan beyin metastazlarında artmış lokal kontrolün sağkalıma etkisinin ortaya çıkması için sistemik hastalığın kontrolde olması ve intrakranial uzak relapsların kurtarma radyocerrahi ve/veya adjuvan tüm beyin radyoterapisi ile kontrol altına alınması gerekir. Sadece RPA klas 1 hastaların primer sistemik hastalıkları kontroldedir ve radyocerrahiden daha fazla yarar görmektedir. RPA klas 3 hastalar kötü prognozlu hastalardır ve lokal beyin ışınlamaları prognozu değiştirmez. RPA klas 2 hastaların bir bölümü radyocerrahiden fayda görebilmektedir.

2.4.11 Sadece Radyocerrahi Uygulaması ile Tüm Beyin Radyoterapisiyle Kombine Radyocerrahi Uygulamasının Karşılaştırılması

Tüm beyin radyoterapisinin radyocerrahi ile kombinasyonunu, sadece stereotaktik radyocerrahi uygulaması ile karşılaştıran pek çok çalışma mevcuttur (8,54,60,61,79-82). Aoyama ve arkadaşlarının (8) yaptığı randomize çalışmada Karnofsky performans statüsü en az 70, lezyon boyutları ≤ 3 cm, 4 veya daha az beyin metastazı olan hastalar sadece radyocerrahi (67 hasta, ortalama yaş: 62.1) ile tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında radyocerrahi (65 hasta, ortalama yaş: 62.5) gruplarına ayrılmıştır. Hastalar lezyon sayılarına, primer tümör histolojik tipine ve ekstrakranial hastalığın kontrolde olup olmamasına göre değerlendirilmiştir. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan grupta radyocerrahi dozu %25 oranında azaltılmıştır. 1 yıllık aktüeryal tümör kontrol oranları sadece radyocerrahi uygulanan grupta %73, tüm beyin radyoterapisi ve radyocerrahi uygulanan grupta %89 olarak tespit edilmiştir. Medyan sağkalım ve 1 yıllık aktüeryal sağkalım oranı tüm beyin radyoterapisi ile kombine stereotaktik radyocerrahi uygulanan grupta sırasıyla 7.5 ay ve %38.5'tir. Medyan sağkalım ve 1 yıllık aktüeryal sağkalım sadece radyocerrahi uygulanan hasta grubunda ise sırasıyla 8 ay ve %28'tir.

Choulogule ve arkadaşlarının (54) yaptığı randomize çalışmada sadece radyocerrahi uygulanan hasta grubu ile tüm beyin radyoterapisi ile

kombine radyocerrahi uygulanan hasta grubu karşılaştırılmış, lokal kontrol oranları her iki grupta da yüksek oranlarda bulunmuştur. Lokal kontrol oranları sadece radyocerrahi uygulanan hasta grubunda %87, tüm beyin radyoterapisi ile birlikte radyocerrahi uygulanan hasta grubunda %91 olarak tespit edilmiştir. Sağkalım değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmamış, sadece radyocerrahi uygulanan grupta 7 ay, tüm beyin radyoterapisi ve sonrasında radyocerrahi uygulanan grupta 5 ay olarak değerlendirilmiştir.

Sneed ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmanın subgrup analizinde tek beyin metastazı bulunan ve sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan hastalar ile tüm beyin radyoterapisiyle birlikte stereotaktik radyocerrahi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Sadece stereotaktik radyocerrahi uygulanan hasta grubunun çoğunluğu 65 yaş üstü, Karnofsky performans statüsü 70'in altında olan hastalardan oluşmaktadır. Medyan sağkalım sadece radyocerrahi uygulanan hasta grubunda 8.3 ay, kombine tedavi uygulanan grupta 8.4 ay olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Flickinger ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada tek metastazı olan 116 hastaya stereotaktik radyocerrahi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %56'sına fraksiyone olarak tüm beyin radyoterapisi uygulanmıştır. Başlangıç tedavisi olarak tüm beyin radyoterapisi uygulanan 45 hastada (%39) rekürrens gelişmiş ve rekürrens bölgelere radyocerrahi uygulanmıştır. Kalan 71 hastaya (%61) başlangıç tedavisi olarak stereotaktik radyocerrahi uygulanmıştır. Hastalardaki medyan sağkalım 11 ay ve lokal tümör kontrolü %85 olarak bulunmuştur. Yapılan analizlerde lokal tümör kontrolü değerlendirildiğinde, sadece radyocerrahi uygulanan hastalar ile stereotaktik radyocerrahi ve fraksiyone radyoterapinin her ikisini birlikte alan hastalar karşılaştırıldığında kombine tedaviyi alan hasta grubunda belirgin olarak daha iyi tespit edilmiştir. Ancak uygulanan kombine tedavinin sağkalıma etkisi gözlenmemiştir.

Auchter ile Alexander ve arkadaşlarının (60,78) yaptığı 2 retrospektif çalışmada stereotaktik radyocerrahi ile kombine uygulanan tüm beyin radyoterapisinin etkinliği araştırılmıştır. Auchter'in (60) çalışmasında toplam 122 hastaya tüm beyin radyoterapisinden sonra radyocerrahi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların cerrahi ve radyoterapi hikayesi yoktur. Medyan sağkalım 12.9 ay, 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %53 ve %30 olarak tespit edilmiştir. Yine 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %85 ve %77'dir. Tedavi edilen hastaların %25'inde tam cevap, %34'ünde parsiyel cevap gelişmiştir. Hastaların %22'sinde stereotaktik radyocerrahi uygulanan alanın dışında intrakranial rekürrens gözlenmiştir.

Alexander ve arkadaşlarının (78) yaptığı retrospektif analizde toplam 171 hastanın 421 metastatik lezyonu çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün hastalara başlangıç tedavisi olarak veya stereotaktik radyocerrahi ile kombine tüm beyin radyoterapisi uygulanmıştır. Tespit edilen rekürren lezyonların büyük bir çoğunluğuna kurtarma tedavisi olarak radyocerrahi uygulanmıştır. Çalışmacılar radyocerrahinin küçük intrakranial lezyonlar için etkili ve minimal invaziv bir tedavi yöntemi olduğu ve radyocerrahinin sadece lokal kontrolü artırmakla kalmayıp cerrahi uygulanan serilerle benzer sağkalımlar sağladığı sonucuna varmışlardır.

Tek kollu 2 prospektif çalışmada beyin metastazlarında sadece stereotaktik radyocerrahi uygulamasının etkinliği araştırılmıştır (76,77). Sturm ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada opere edilmesi mümkün olmayan tek beyin metastazı olan 30 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve medyan sağkalım 6.5 ay olarak bulunmuştur. Klinik semptomu olan 27 hastanın 17'sinin semptomları gerilemiş, 22 hastanın 13'ünde tümör regresyonu saptanmıştır. Lutterbach ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada tek beyin metastazı olan hastalara uygulanan stereotaktik radyocerrahi sonucunda medyan sağkalım 7.7 ay olarak tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda radyocerrahiye adjuvan olarak eklenen tüm beyin radyoterapisinin lokal kontrolü artırdığı ve yeni lezyon oluşma riskini azalttığı ancak sağkalımı değiştirmedığı gözlenmiştir.

2.4.12 Multipl Beyin Metastazlı Hastalarda Radyocerrahinin Yeri

Multipl beyin metastazlarının tedavisinde sadece stereotaktik radyocerrahinin rolünü araştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. RTOG 95-08 çalışmasında (5) oligometastazı (2-3 lezyon) olan hastaların subgrup analizinde sadece tüm beyin radyoterapisi ile tüm beyin radyoterapisi sonrasında adjuvan stereotaktik radyocerrahi ile boost tedavisi değerlendirilmiş ve 2-3 lezyonu olan hastalarda boost tedavisinin sağkalıma katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Ancak uygulanan stereotaktik boost tedavisinin, hayat kalitesini etkileyen performans durumunun devamını sağladığı ve steroid gereksinimini azalttığı tespit edilmiştir. Tümör kontrolünde mikrocerrahi eksizyon ile stereotaktik radyocerrahinin benzer sonuçlar verdiği göz önüne alındığında, 3 lezyona kadar olan metastazların tamamen çıkarıldığı durumlarda sağkalıma katkısı olduğunu gözlememiz, radyocerrahinin çoklu beyin metastazlarında uygulanmasına olanak sağlamıştır. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Klinik rutin uygulamada multipl beyin metastazlı hastalarda stereotaktik radyocerrahi, tüm beyin radyoterapisinin başarısız olduğu durumlarda, cerrahi ile birlikte veya cerrahi uygulanmadan veya rekürrenslerde kurtarma tedavisi olarak uygulanabilir.

Özetle lezyon boyutunun ≤ 3 cm ve metastaz sayısının ≤ 3 olduğu hastalarda radyocerrahi etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi yaklaşımıdır. Radyocerrahi, yalnız başına uygulanabileceği gibi tüm beyin radyoterapisine boost olarak eklenebilir veya tüm beyin radyoterapisi sonrasında progresif ve rekürren intrakranial lezyonlarda kurtarma tedavisi olarak uygulanabilir. Sadece radyocerrahi uygulama sonuçları, daha agresif bir tedavi modalitesi olan cerrahi ve tüm beyin radyoterapisi ile benzerdir.

Son yıllarda 4 ve daha fazla beyin metastazı olan hastalar ile ilgili yapılan çalışmalarda toplam lezyon sayısından ziyade tedavi edilen toplam volümün prognoz açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bhatnagar ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada 4 ve daha fazla metastatik beyin lezyonu olan hastalarda uygulanan radyocerrahinin sağkalımı artırdığı

gösterilmiş ve tedavi edilen lezyon sayısından ziyade tedavi edilen volümün prognoz açısından daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.

2.4.13 Beyin Metastazlarına Yönelik Tedavi Algoritması

İlerlemiş sistemik hastalığı olan veya performans statüsü düşük hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. 1-3 beyin metastazına sahip olan hastalar, destek tedavisi ile birlikte stereotaktik radyocerrahi veya radyocerrahi uygulanmadan tüm beyin radyoterapisi ile tedavi edilebilirler. 4 ve daha fazla metastatik lezyonu olan hastalara tüm beyin radyoterapisi önerilmektedir. Ancak tümör histolojisinin radyorezistan olduğu durumlarda (renal cell CA, sarkom, melanom) stereotaktik radyocerrahi tedaviye eklenebilir.

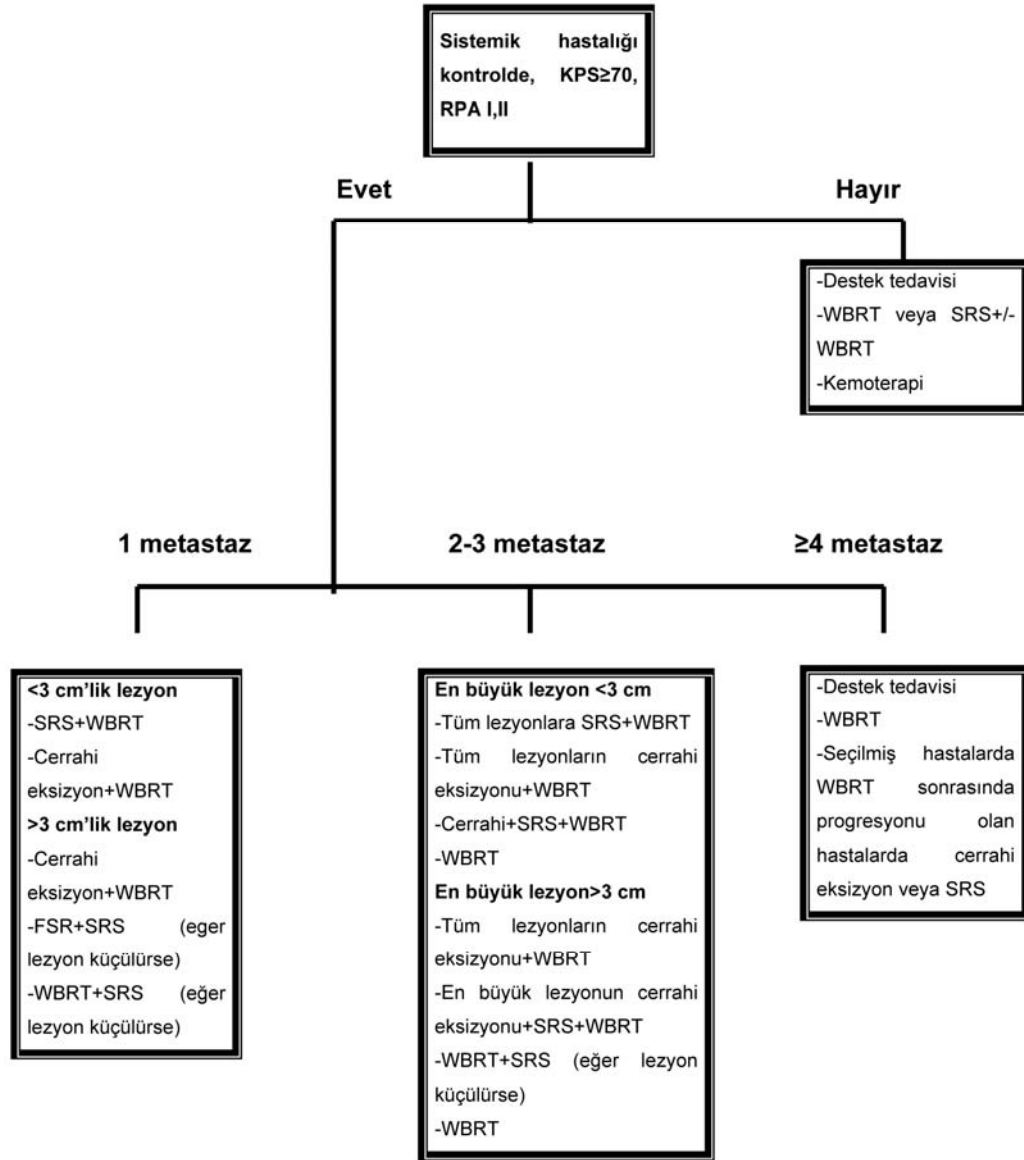
Primer hastalığı kontrolde, iyi performans statüsüne sahip olan hastaların lezyon sayısı göz önüne alınmalıdır. Tek lezyonu olan hastalarda eğer lezyon büyüklüğü <3cm ise, cerrahi rezeksiyon veya radyocerrahi ve sonrasında adjuvan tüm beyin radyoterapisi ile tedavi edilebilir. Ancak lezyon büyüklüğünün 3 cm'den daha büyük olduğu durumlarda veya kitle etkisi nedeniyle nörolojik semptom gelişen hastalarda ilk önce metastazektomi düşünülmelidir. Cerrahi olarak çıkarılamayacak lezyonlara fraksiyone radyoterapi ve sonrasında eğer lezyon küçülürse stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir.

2-3 metastatik lezyonu olan hastalar; tüm lezyonlara metastazektomi uygulaması, tüm lezyonlara radyocerrahi veya metastazektomi ile birlikte stereotaktik radyocerrahi ve sonrasında adjuvan tüm beyin radyoterapisi seçenekleri ile tedavi edilebilirler. 2-3 metastatik lezyonu olan hastalarda lezyonlar >3 cm ve semptom oluşturuyor ise metastazektominin ön planda olması gerekir.

4 veya daha fazla lezyonu olan hastalarda tüm beyin radyoterapisi ve destek tedavisi önem arzetmektedir. Bu gruptaki hastalara eğer primer hastalıkları kontrolde ve iyi performans statüsüne sahiplerse tüm beyin radyoterapisi sonrasında metastazektomi, stereotaktik radyocerrahi veya ikisinin kombinasyonundan oluşan tedaviler önerilebilir.

Birkaç çalışmada beyin metastazı nedeniyle radyocerrahi uygulanan hastalarda tümörün lokal kontrolü ile tümörün boyutu arasındaki ilişki değerlendirmiştir. Kihlstrom ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada 2 cm³ ve daha az hacimdeki tümörlerde cevap oranı %78 iken 10 cm³ ve daha fazla hacimdeki tümörlerde bu oran %50 olarak tespit edilmiştir. Selek ve arkadaşlarının (111) yaptığı çalışmada, 103 malign melanom metastazlı hastaya radyocerrahi uygulanmış ve lokal kontrol oranları 2 cm'den daha küçük lezyonlarda % 75.2, daha büyük lezyonlarda ise % 42.3 olarak tespit edilmiştir. Chang ve arkadaşlarının (112) lokal kontrol ve tümör boyutu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmasında çeşitli histolojik tiplerdeki beyin metastazlarına radyocerrahi uygulanmış, 1 cm'den küçük lezyonlarda 1 ve 2 yıllık kontrol oranları sırasıyla %86 ve %78, daha büyük lezyonlarda ise %56 ve %24 olarak bulunmuştur.

Beyin metastazları günümüzde kanser hastalarında artan bir komplikasyon durumuna gelmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin, mikrocerrahi tekniklerinin, stereotaksi tabanlı cerrahi yöntemlerin ve invazif olmayan tedavi modalitelerinin teknolojik olarak gelişmesiyle birlikte beyin metastazlarındaki tedavi kabiliyetimiz artmıştır.



Şekil 2.2: Beyin metastazlarının tedavi algoritması-Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery (**RPA:** recursive partitioning analysis, **SRS:** stereotactic radiosurgery, **WBRT:** whole brain radiotherapy-tüm beyin radyoterapisi, **FSR:** fractionated stereotactic radiotherapy-fraksiyone stereotaktik radyoterapi, **KPS:** Karnofsky performance statüsü)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Özellikleri İmmobilizasyon ve Tedavi

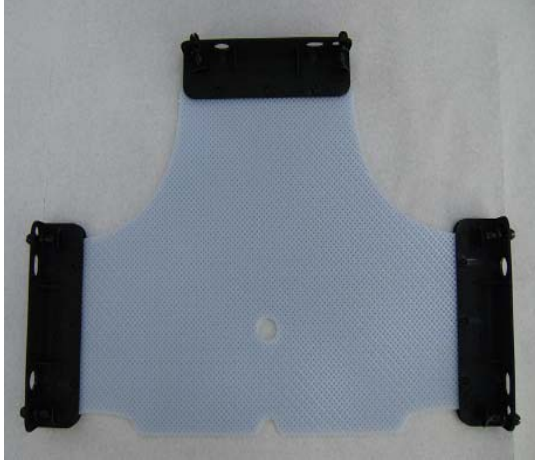
Ocak 2010–Haziran 2010 tarihleri arasında beyin metastazı tanısıyla GATA Radyasyon Onkolojisi A.D. Başkanlığına başvuran 42 hasta, toplam 92 beyin metastazı çalışmaya dahil edilmiş, tüm olgulardan yazılı ve sözlü onam alındıktan sonra stereotaktik radyocerrahi ile tedavisi yapılmıştır. Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

- Histopatolojik olarak kanıtlanmış primer kanserin varlığı,
- 18-65 yaş aralığı,
- Beyin metastazı sayısının maksimum 3 ve boyutlarının herbiri için ≤ 3 cm olması,
- En büyük lezyon boyutunun 13 cm³'ün altında olması ve
- Karnofsky performans statüsünün 50'nin üzerinde olması olarak belirlenmiştir.

Radyasyona hassasiyeti artıran ataksiya telenjiyektazi, skleroderma gibi konnektif bağ dokusu hastalığı mevcut olan hastalar ile hamile olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların immobilizasyonunda 2 adet immobilizasyon aracı kullanılmıştır. İmmobilizasyon, standart radyoterapide kullanılan termoplastik maske (Novastereo; Novater, Milano, Italy) ile ağızlığın (Civco, USA) özel bir stereotaktik başlığa sabitlenmesiyle sağlanmıştır (Şekil 3.1). IGRT (Image Guided Radiation Therapy) sistemlerinin sağladığı *set-up* hatalarını minimize edebilme ve mükemmel pozisyonlama imkanları sayesinde immobilizasyonda gerekli olan ağızlığı efektif kullanamayan hastaların fiksasyonu, sadece non-invaziv maske sistemiyle yapılmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 3'ü ağızlığı tolere edememiş ve immobilizasyonu sadece termoplastik maske ile sağlanmıştır.

Hastaların ağızlık ve termoplastik maskeyle özel bir başlığa monte edilip immobilizasyonu sağlandıktan sonra stereotaktik koordinat sistemi için gerekli bir çerçeve ile birlikte tomografi görüntüleri alınmıştır.



Şekil 3.1: Çalışmada non-invaziv immobilizasyonda kullanılan termoplastik maske ve ağızlık

Görüntüler, planlamada kullanılmak üzere 1.25 mm'lik kesit aralıklarıyla, kontrastlı olarak, Bilgisayarlı Tomografi Simülatörde (BT-simülatör) (GE Lightspeed RT, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) elde edilmiştir. Elde edilen tomografi görüntüleri, BT-simülatörden gross tümör volümü (GTV), planlanan hedef volüm (PTV) ve kritik riskli organları (OAR) kontrolanabilmesi amacıyla kontrolama bilgisayarına (SimMD, GE, UK) mini-PACS sistemiyle aktarılmıştır.



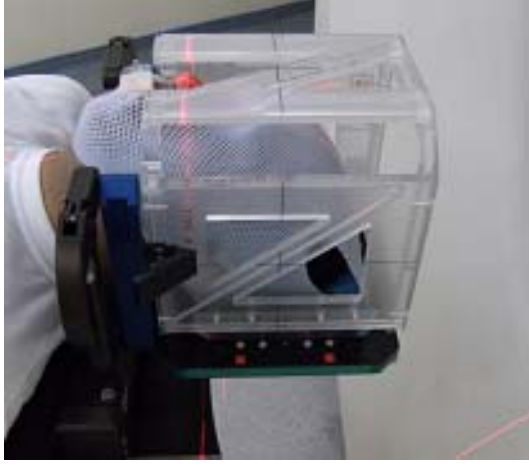
Şekil 3.2 Non-invaziv immobilizasyonda kullanılan termoplastik maske ve ağızlığın kombinasyonu

Gross tümör volüm (GTV) ve kritik dokuları daha iyi belirlemek amacıyla, her hastadan tedaviden bir gün önce navigasyon MRI kesitleri (1mm kesit

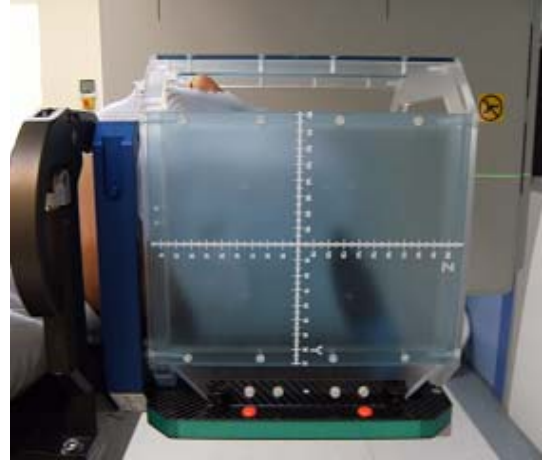
aralığında T1 kontrastlı MRI görüntüleri) Diagnostik Radyoloji AD. Başkanlığı ile koordine edilerek sağlanmıştır. Planlama amacıyla kontrastlı bilgisayarlı tomografi kesitlerinin navigasyon MRI kesitleri ile konturlama bilgisayar programları (SimMD, GE, UK) vasıtasıyla füzyonundan sonra MRI kesitlerinde kritik doku, lezyon veya lezyonlar ayrı ayrı konturlanmıştır. Elde edilen GTV'ye her yönde 1mm marj verilerek planlanan hedef volüm (PTV) oluşturulmuştur. Konturlama işleminin tamamlanmasından sonra görüntüler ve kontur bilgisi, tedavi planlama sistemine (ERGO++ planning system, Elekta) aktarılmıştır. Tedavi planlaması, yoğunluk ayarlı konformal ark tekniği ile *micro-multileaf* kolimatörler ve 6 MV X ışını kullanılarak yapılmıştır. Optik sınırlar, optik kiazma, beyin sapı gibi kritik riskli organlar konturlanarak alacakları dozların tolerans limitlerinin altında kalması sağlanmıştır. Toplam 92 metastatik lezyondan bir tanesine lezyon beyin sapında olduğu için tek fraksiyonda 10 Gy diğer lezyonlara ise lezyonu saran izodoz eğrisine tek fraksiyonda 18 Gy doz tanımlanmıştır. Stereotaktik radyocerrahi öncesinde tüm hastalara 10 fraksiyonda toplam 30 Gy tüm beyin radyoterapisi uygulanmıştır

3.2 Non-invaziv Radyocerrahide IGRT (Image Guided Radiation Therapy) Tekniği Eşliğinde Hasta Pozisyonlaması

Termoplastik maske ve ağızlık ile immobilizasyon sağlandıktan sonra, konformal ark tedavisi için yapılan simülatör çalışması sonrası elde edilen radyolojik verilerin işlenmesiyle hazırlanan tedavi planlaması, mini-PACS sistemi ile tedavinin yapılacağı IGRT-IMRT Elekta Snergy lineer akseleratöre aktarıldıktan sonra hasta tedavi masasına yatırılmıştır. BT-simülatör çekimleri esnasında yapıldığı gibi; aynı ağızlık ve maske ile yeniden immobilizasyon sağlanmış, non-invaziv '*localizer*' çerçeve sayesinde elde edilen stereotaktik koordinatlar ile tedavi masası X,Y,Z boyutlarında hareket ettirilerek lezyonun izomerkezi bulunmuştur.



(a)



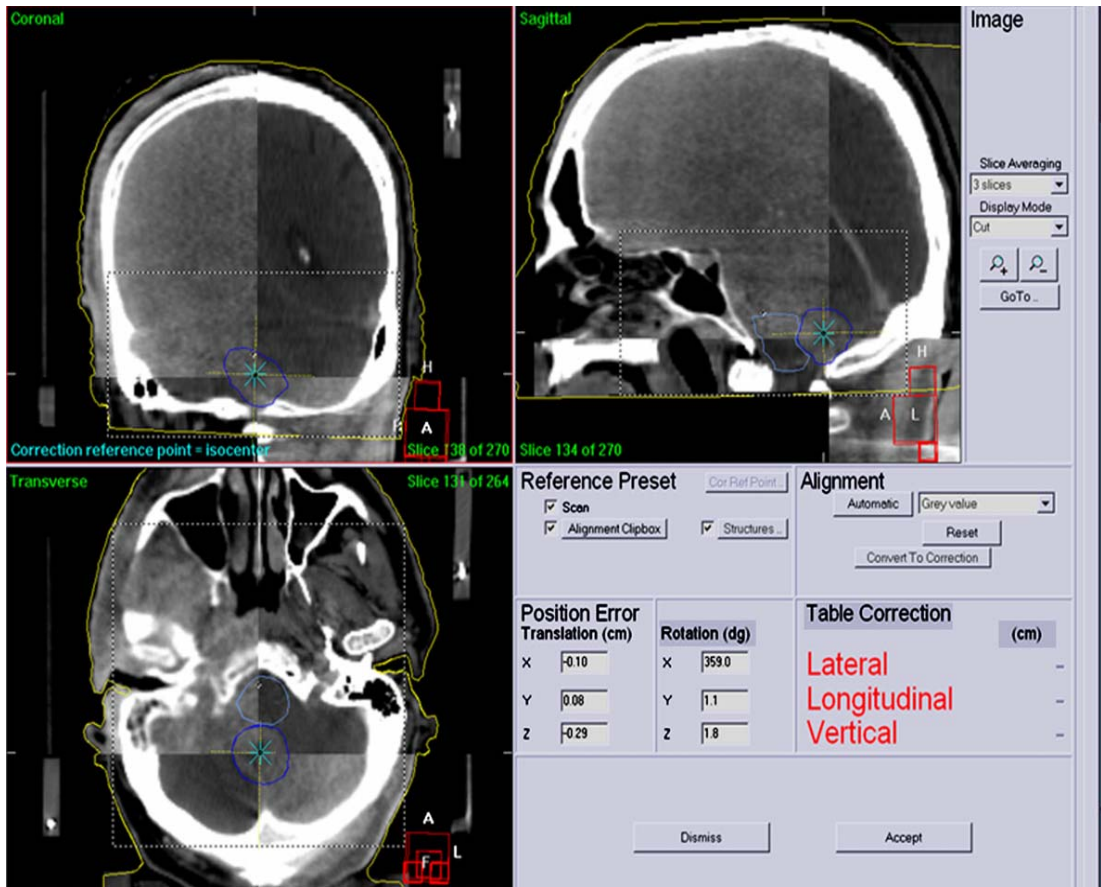
(b)

Şekil 3.3: Stereotaktik lokalizasyon çerçeveleri (a) koordinat sistemi için kullanılan çerçeve (b) izomerkez pozisyonlaması için kullanılan çerçeve

Non-invaziv çerçeve tabanlı hasta pozisyonlaması tamamlandıktan sonra LINAC *gantry*'sine monte edilmiş “Kilovolt Cone Beam Kompüterize Tomografi” (kv-CBCT) (XVI, Elekta, UK) ile hastanın volümetrik görüntüsü elde edilmiştir. Bu görüntüler planlama sisteminden elde edilen görüntüler ile eşleştirilerek X,Y,Z koordinatlarındaki hatalar kaydedilerek otomatik olarak ‘on-line’ düzeltilmiştir. Düzeltme sonrasında bir seri kontrol kv-CBCT görüntüleri elde edilerek set-up hatası olmadığına teyidi alındıktan sonra hastalar tedavi edilmiştir. Hastanın non-invaziv tabanlı stereotaktik pozisyonlaması, kV volümetrik görüntülerin elde edilmesi, planlama görüntülerinin kV volümetrik görüntülerle eşleştirilmesi, *on-line* düzeltme, yeniden kV görüntüleme ve tedavinin uygulanması her bir lezyon için 20-22 dk. sürmüştür. Birden fazla lezyonu olan hastalar, her bir lezyonun tedavisinin tamamlanmasından sonra 5 dakika dinlendirilmiş ve diğer lezyonun *set-up* işlemlerine başlanmıştır.

Hastaların volümetrik görüntüleri, tedavi cihazına monte edilmiş kV-CBCT ile 205 derecelik rotasyonla yaklaşık 60 sn’de elde edilmiştir. Her bir kV-CBCT çekim dozu 1-2 mGy arasında tespit edilmiştir. Planlama BT (bilgisayarlı tomografi) görüntüleri, konturlanan kritik organlar, planlanan izomerkezin yeri, GTV ve PTV, mini-PACS sistemi ile Elekta XVI (X-ray

Volume Imaging) kontrol istasyonuna gönderilmiş ve elde edilen kV-CBCT görüntüleri ile eşleştirilmiştir. Eşleştirilme XVI programında yer alan kemik anatomiye göre yapılmıştır. Kemik anatomi eşleştirilmesi, kemik yapılar ve hava boşlukları içeren sinüsler yardımıyla her defasında bir radyasyon onkoloğu gözetiminde yapılmıştır (79). Planlama BT görüntüleri ve hasta tedavi masasında iken alınan kV-CBCT görüntüleri XVI monitöründe üst üste çakıştırılmış ve XVI 'cut' seçeneği ile her iki görüntüdeki aynı anatomik yapıların nokta nokta eşleşip eşleşmediği kontrol edilerek doğru immobilizasyon teyit edilmiştir.



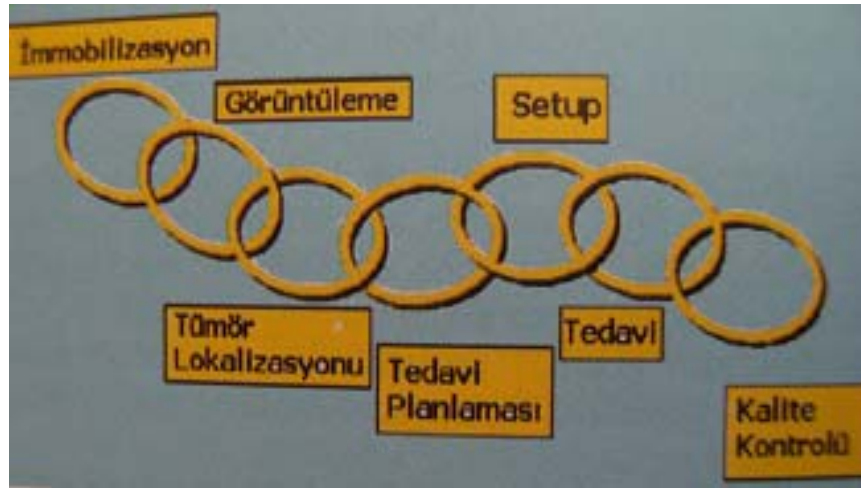
Şekil 3.4: Tedavi öncesi kV-CBCT ile elde edilen görüntülerin tedavi planlama görüntüleri ile XVI'da 3 boyutlu eşleştirilmesi

Guckenbecker M. ve arkadaşlarının (80) yaptığı çalışmada, beyin metastazlarında kemik yapı eşleştirilmesinin hedefin pozisyonlamasında iyi bir referans olduğu sonucuna varılmıştır.

3D (üç boyutlu) eşleştirme ile XVI programı 'translasyonel' ve 'rotasyonel' hataları hesaplamış ve non-invaziv çerçeve tabanlı *set-up* ile planlamadan gelen *set-up* bilgilerinin örtüşüp örtüşmediği tespit edilmiştir. Translasyonel hatalar, masa X (lateral), Y (longitudinal), Z (vertikal) boyutlarında hareket ettirilerek *on-line* olarak düzeltilmiştir. 2 dereceyi geçen rotasyonel hatalarda ise hastanın maskesi çıkarılıp, yeniden takılmış ve *set-up* prosedürleri tekrarlanmıştır.

3.3 4D-BT Simülatör, IGRT-IMRT Tedavi Sistemlerinin Kalite Kontrolü

Radyoterapinin temel basamaklarının oluşturduğu zincir; immobilizasyon, görüntüleme, tümör lokalizasyonu, tedavi planlaması, *set-up*, tedavi ve kalite kontrolü sırasındadır (81) (Şekil 3.6). Bu zincirin halkalarındaki herhangi birindeki eksiklik tedavi başarısızlığına yol açar.



Şekil 3.5: Radyoterapinin temel basamakları (Temel Radyasyon Onkolojisi)

Radyasyon Onkolojisi AD. Başkanlığında LINAC tedavi sistemlerinden IGRT-IMRT kabiliyeti olan LINAC-2 sisteminin kalite kontrolü, ayda bir fantom içerisine yerleştirilmiş 3 sferik radyoopak *marker* kullanılarak tüm stereotaktik koordinat sisteminin ve izomerkez lokalizasyonunun test edilmesi ile yapılmaktadır.

XVI'ı kontrolü haftalık peryotlarla, kV-CBCT ile BT-simülatör kontrolleri ile birlikte anabilim dalı radyasyon fizikçileri tarafından yapılmaktadır. XVI'ın fantom ile yapılan haftalık kontrollerinde X, Y, Z boyutlarında tespit edilen ortalama, ortanca ve standart sapma değerlerinin hepsi 0.5 mm'nin

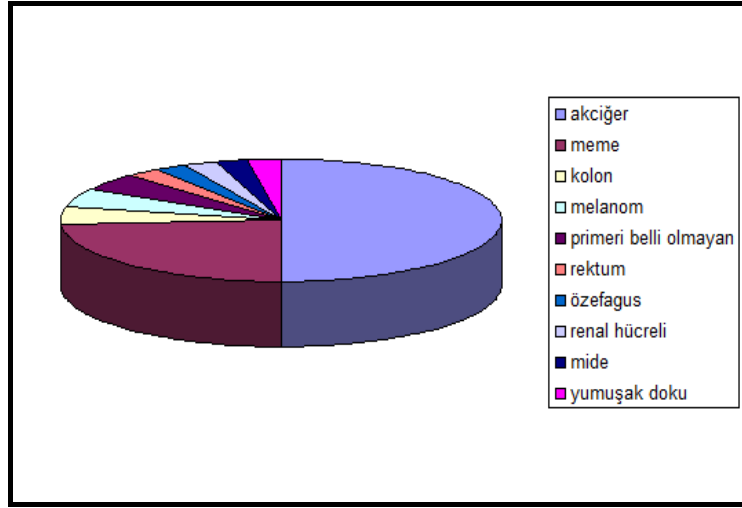
altındaydı. Planlama için elde edilen bilgisayarlı tomografi görüntüleri ile kv-CBCT'den elde edilen görüntüler arasındaki mesafe ölçüm farkı 1mm'nin altında tespit edildi.



Şekil 3.6: Gata Radyasyon Onkolojisi A.D'de mevcut kullanılan LINAC (Synergy, Elekta) ve BT-simülatör (GE Lightspeed RT)

4.BULGULAR

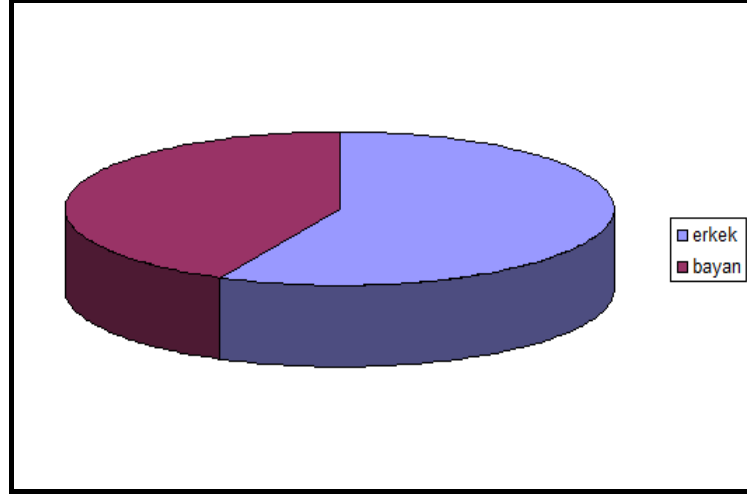
Hastaların büyük bir çoğunluğunda primer odak akciğer kanseridir (21 hasta-%50). Daha sonra azalan sıra ile, meme kanseri (10 hasta-%23.8), kolon kanseri (2 hasta-%4.8), malign melanoma (2 hasta-%4.8), primeri belli olmayan beyin metastazı (2 hasta-%4.8), mide kanseri (1 hasta-%2.4), özefagus kanseri (1 hasta-%2.4), rektum kanseri (1 hasta-%2.4), renal hücreli kanser (1 hasta-%2.4), yumuşak doku sarkomu (1 hasta-%2.4) takip etmektedir. 21 akciğer primerli hastanın 2 tanesi küçük hücreli akciğer kanseri, kalan 19 hasta ise küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (11 tanesi skuamoz hücreli, 8 tanesi adeno CA) (Şekil 4.1).



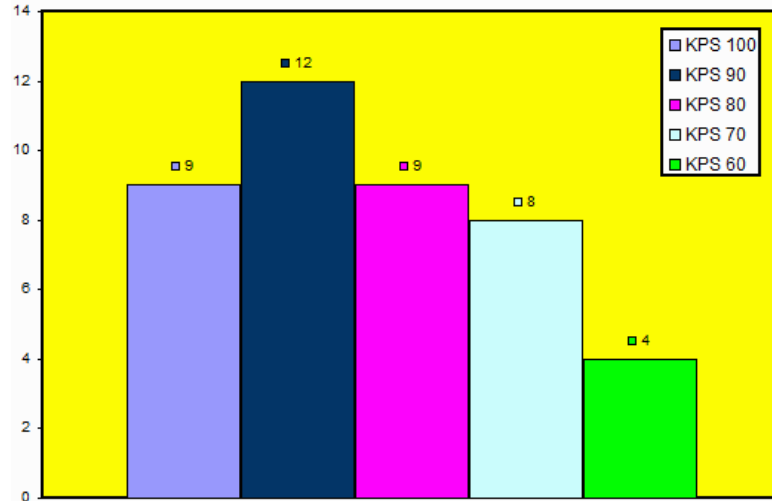
Şekil 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların primerlerinin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 42 hastanın 18'i bayan (%42.9), 24'ü (%57.1) ise erkektir. Tek beyin metastazı olan 8 hastadan 2'si opere edilmiştir ve tümör lojuna postoperatif stereotaktik radyocerrahi uygulanmıştır. 18 hastada 2, 16 hastada da 3 metastatik odak mevcut olup stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilmiştir. Hastaların Karnofsky performans statüleri değerlendirildiğinde 9 hasta (%21.4) KPS 100, 12 hasta (%28.6) KPS 90, 9 hasta (%21.4) KPS 80, 8 hasta (%19) KPS 70 ve 4 hasta (%9.5) KPS 60 olarak değerlendirilmiştir. Tedavi edilen 92 beyin metastazının 26'sı (%28.2) temporal lob, 25'i (%27.1) parietal lob, 19'u (%20.6) frontal lob, 11'i (%11.9) occipital lob, 10'u (%10.8) serebellar ve 1 tanesi (%1.1) beyin sapı

yerleşimlidir. Hastaların en büyük lezyonlarının hacimleri 0.2 cm^3 - 13 cm^3 arasındadır. 37 hastanın (%88.1) primer kanseri kontrolde iken 5 hastanın (% 11.9) primeri kontrolde değildir.

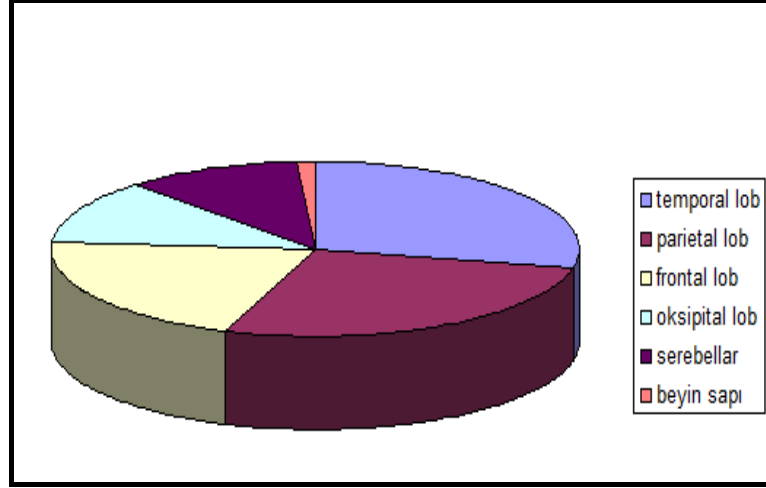


Şekil 4.2: Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki cinsiyet dağılımı



Şekil 4.3: Çalışmaya dahil edilen hastaların KPS'lerinin dağılımı

Bu çalışmada, beyin metastazlı hastalarda maske ve ağızlıkla immobilizasyon sağlandıktan sonra planlamadan elde edilen non-invaziv çerçeve tabanlı stereotaktik koordinatlar ile pozisyonlama yaptık. kV-CBCT ile elde edilen görüntüleri planlama görüntü kesitleriyle eşleştirilip XVI ile değerlendirdik ve X, Y, Z boyutlarındaki farkları translasyonel ve rotasyonel olarak tespit ettik.



Şekil 4.4: Beyin metastazlarının lokalizasyon bölgelerinin dağılımı

İzomerkez pozisyonunun, non-invaziv çerçeve tabanlı *set-up* uygulaması sonrasında XVI (X-ray Volume Imaging) ile değerlendirilmesiyle elde edilen düzeltmeler Tablo 4.1 ve 4.2’de gösterilmiştir. Toplam 92 kV-CBCT görüntüsü ile planlama görüntüleri arasındaki pozisyonlama farklılıklarının, X,Y ve Z boyutlarındaki standart deviasyonu, maksimum ve minimum değerleri ve ortalaması değerlendirilmiştir. Tedavi edilen 92 metastatik lezyonun tamamı için lateral (X), longitudinal (Y), ve vertikal (Z) yönlerindeki farklılıkların ortalama±standart sapma (SS) değerleri sırasıyla 1 ± 1.5 mm, 0.7 ± 1.3 mm, 0.8 ± 1.2 mm olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). Tüm lezyonlar değerlendirildiğinde X,Y,Z eksenlerinde üç boyutlu toplam ortalama yerdeğiştirme 0.8 ± 1.3 mm bulunmuştur. X, Y, Z yönlerindeki 3 boyutlu rotasyonel hataların ortalaması sırasıyla $0.5\pm1.1^\circ$, $0.06\pm1.1^\circ$, $-0.1\pm1.1^\circ$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.2). Hastaların tedavisi, *set-up* düzeltmeleri *on-line* olarak hasta tedavi masasındayken yapıldıktan sonra kontrol kV-CBCT görüntülerinde sıfır hata tespiti sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.1: Tedavi edilen tüm lezyonların XVI programı ile elde edilen translasyonel izomerkez düzeltmelerinin özeti

Translasyonel kaymalar (mm)				
	X	Y	Z	3 boyutlu (vektörel)
Ortalama	1	0.7	0.8	0.8
Standart Sapma	1.5	1.3	1.2	1.3
Maksimum kayma	3.4	3	2.9	3.4

Tablo 4.2: Tedavi edilen tüm lezyonların XVI programı ile elde edilen rotasyonel izomerkez düzeltmelerinin özeti

Rotasyonel Kaymalar (derece)				
	X	Y	Z	3 boyut toplam (vektörel)
Ortalama	0.5	0.06	-0.1	0.1
Standart Sapma	1.1	1.1	1.1	1.2
Maksimum kayma	3.3	2.8	2	3.3

5.TARTIŞMA

Beyin metastazlarının görölme sıklığı 8-11/100.000'dir (82,83). Cerrahi ve tüm beyin radyoterapisine ek olarak, beyin metastazlarının lokal kontrolünü sağlamada anahtar bir tedavi yaklaşımı olarak radyocerrahi uygulanmaya başlanmıştır (84). Tüm beyin radyoterapisine eklenen radyocerrahinin, sadece tüm beyin radyoterapisi uygulamasına göre genel lokal kontrolü iyileştirdiği gözlenmiştir (32,68). Bunlara ek olarak, sadece tüm beyin radyoterapisi uygulaması ile mukayese edildiğinde tek beyin metastazlarının tedavisinde, stereotaktik radyocerrahi ile tüm beyin radyoterapisinin kombine uygulanmasının sağkalımı artırdığı; 3 veya daha az metastazlı hastalarda ise fonksiyonel bağımsızlığı iyileştirdiği gösterilmiştir (32).



Şekil 5.1:İmmobilizasyon ve hasta pozisyonlaması

Cerrahi, daha az invaziv tedavi modalitelerinin başarısızlığından sonra veya kitle etkisi ile komplike olan lezyonların tedavisinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir (85).

Beyin metastazlarının tedavisinde tüm beyin ışınlamasının rutin kullanımıyla ilgili tartışmalar vardır (8,86,87). Bazı merkezler tüm beyin radyoterapisinin rutin uygulanımı savunurken, diğer bazı merkezlerde, yeni metastatik lezyonlar oluşana kadar veya lokal kontrol başarısızlık gelişene kadar tüm beyin radyoterapisini geciktirmekte veya vermemektedir. Tüm beyin ışınlamasının, yeni beyin metastazlarının ortaya çıkma ihtimalini

azalttığı gösterilmiş iken stereotaktik radyocerrahinin tüm beyin radyoterapisine eklenmesinin toplam sağkalımı iyilettiği henüz gösterilmemiştir (8,73). Tüm beyin radyoterapisi kısa vadede yeni metastazların önlenmesi ve kognitif fonksiyonların korunmasını sağlamasına rağmen sağkalımı uzun olan hastalarda radyasyon lökoensefelopatisi insidansında artışa neden olabilmektedir. Özellikle tüm beyin ışınlamasına müteakip iki yıldan daha fazla yaşarlarda radyasyon lökoensefelopatisi riski vardır (9). Prezantasyon esnasında 3 veya daha az beyin metastazı olan hastaların %20 sinde 24 aya kadar süren sağkalım mevcuttur (5,6).

Geçmişte beyin metastazlarının başlangıç tedavisinde en önemli modalite tüm beyin radyoterapisi idi. Ancak metastatik kanserlerde sağkalım artışı sağlandıkça bu modalite daha sınırlı kullanılmaya başlanmıştır. Yeni bir tedavi yaklaşımı olan temporal lob yapılarını koruyarak uygulanan tüm beyin radyoterapisi, bir dereceye kadar kognitif fonksiyonların azalmasını engellemektedir (88).

Cerrahi ile tedavi edilmiş beyin metastazlarının adjuvan tedavisinde radyocerrahinin olumlu etkisi bulunmaktadır ve bu sayede serebral metastazların tedavisinde radyocerrahinin rolü genişlemiştir (89-93).

Gamma Knife tabanlı radyocerrahi sistemleri, kalite kontrollerinin ve sistemlerin akış hızının basit olması nedeniyle LINAC tabanlı radyocerrahi sistemlerine göre daha avantajlıdır. ‘*Cone*’ tabanlı radyocerrahi cihazları daha kompleks tedavi planlamaları ve iş akışı gerektirir. *Multileaf* kolimasyonların kullanıma girmesi, daha konformal ve homojen tedavi planlamalarına imkan sağlamıştır (94-96). *Multileaf* kolimasyonlu sistemlerle, planlamalar daha sadeleşmiş ve uygulama işlemlerinin kolaylaşmasıyla daha hızlı bir iş akışı sağlanmıştır. LINAC veya *Gamma Knife* teknolojisinin herhangi birisinin kullanılması beyin metastazlarının kontrolünde veya genel sağkalımda fark yaratmamaktadır (5,97).

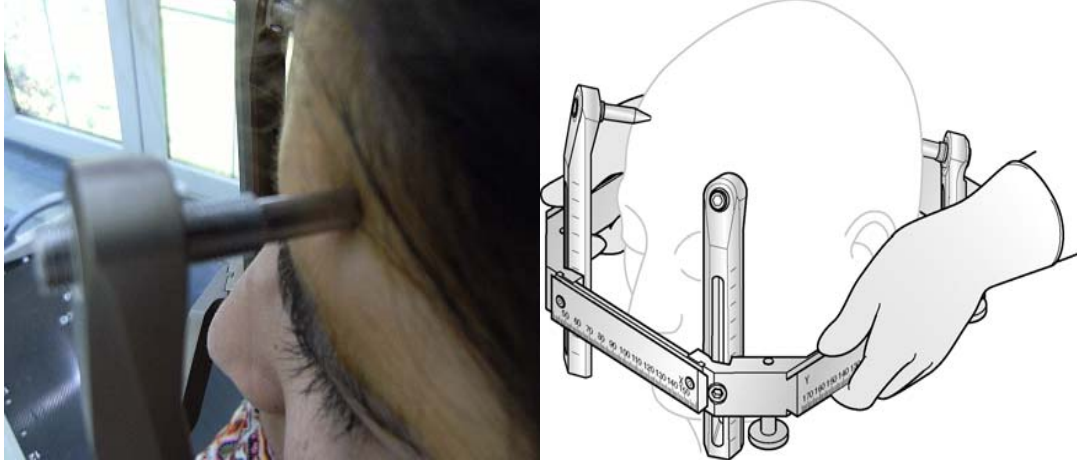
Leksell, Talarach, Todd ve Wells gibi çalışmacıların dizayn ettikleri stereotaktik sistemlerin kullanıma girmesi 1950’lerde olmuştur. Aynı şekilde

çerçeve tabanlı iskelet immobilizasyonun stereotaktik prosedürlerde kullanımı da aynı tarihlere rastlamaktadır.(98)

Çalışmalar, tedavi cihazlarının uygulama doğruluğunun 1 mm'lik güvencilikte olduğunu göstermişlerdir (99). Çerçeve uygulamasına bağılı olarak oluşabilecek potansiyel hatalara ek olarak, stereotaktik radyocerrahi uygulamasında da hatalar ortaya çıkabilmektedir. Bunlar görüntü rezolüsyonu ve distorsiyonu ile ilişkili hatalar olabileceğı gibi görüntü füzyonu, cihaz izomerkezinin bozuk olması ile ilgili hatalar da olabilmektedir. Biz Elekta ERGO ile çerçeve tabanlı invaziv metodları kullanmaktayız. Ancak hastaların büyük bir kısmında, uygulama ile ilgili konfor bozukluğunu içeren bazı dezavantajlar mevcuttur. İnvaziv çerçeve hasta uyanıkken lokal anestezi uygulayarak veya hasta monitörizasyonu eşliğinde sedasyon ile takılabilmektedir.

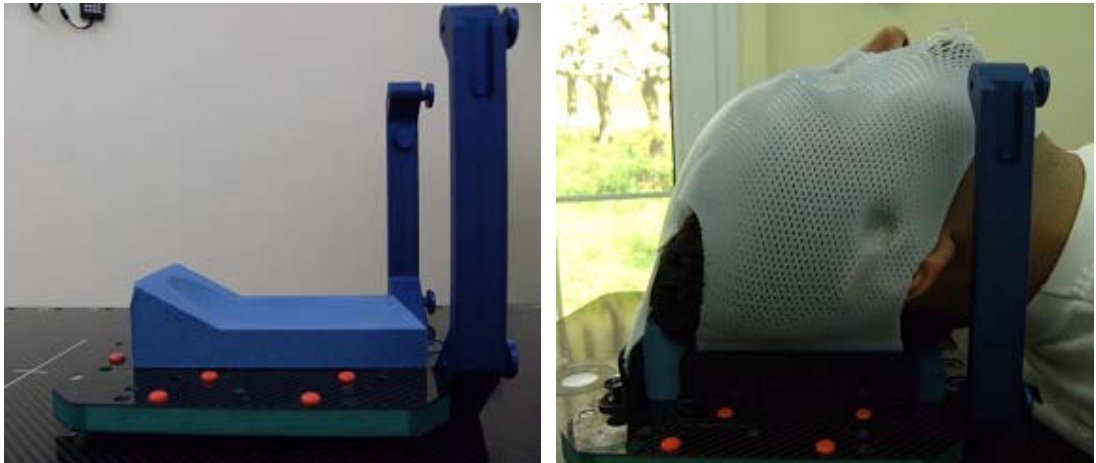
Görüntü rehberliğindeki tekniklerin kullanılması iş akışını hızlandırmaktadır. Küçük boyuttaki hedef lezyonların tedavisi, öncelikle uzaysal doz uygulama doğruluğı açısından endişeler doğursa da 1cm³'lük volümün üzerinde ortalama 3.2 cm³ volümlü lezyonlarımızla başarısızlık riskimizi hemen hemen yok sayacak şekilde çalışmamızı yaptık.

Bu çalışmada beyin metastazlı hastalarda maske ve ağızlık ile immobilizasyon sağlayarak yapılan non-invaziv SRS uygulamalarındaki *set-up* hassasiyetini kV-CBCT ile değerlendirdik. Çalışmaya başlamadan önce X-ışını ve elektronlar için insan dokusunun radyasyona karşı eşdeğeri olan doku eşdeğeri bir maddeden yapılmış insan rando fantom modelinde termoplastik maske ile immobilizasyon testi sonrasında lezyonun yerleşim yerinin ve kullanılan non-invaziv stereotaktik çerçevelerin kalite kontrolünü yaptık. Ancak yine de immobilize edilen hastalarda *set-up* hatalarının olabileceğı göz ardı edilmemelidir zira kV CBCT kullanımının her uygulamada yapılması *set-up* farklılıklarının düzeltilmesi bu nedenle yüksek önem arz etmektedir.



Şekil 5.2:İnvaziv stereotaktik çerçeve ile immobilize edilen hastanın görüntüsü ve şematik olarak gösterilmesi

Tüm yönler değerlendirildiğinde X,Y,Z eksenlerinde 3 boyutlu toplam yerdeğiştirme tüm lezyonlar için ortalama 0.8 ± 1.1 mm olarak bulunmuştur. XVI sistemi ile elde ettiğimiz *set-up* hataları büyük değerlerde olmamasına rağmen stereotaktik radyocerrahide tek fraksiyonda yüksek dozlar verilmesi, optik sinir,beyin sapı gibi kritik dokuların aldığı dozların hata kaldırmayacak hayati öneme haiz olması nedeniyle hataların IGRT teknikleriyle rutin düzeltilmesi oldukça önemlidir.



Şekil 5.3: Non-invaziv stereotaktik çerçeve ile immobilize edilen hastanın görüntüsü ve immobilizasyon düzeneği

Hastaların maske ve ağızlık ile immobilizasyonundan sonra bile minör yerdeğiştirmelerin olabilme olasılığının devam etmesi nedeniyle tedavi öncesi

mutlaka IGRT teknikleriyle *set-up* gereklidir. Ancak tedavi öncesi IGRT teknikleriyle yapılan düzeltmeden sonra bile hastanın tedavi anında hareket edebileceği ihtimali de gözardı edilmemelidir.

Bu çalışmada 6 aylık bir süre içinde toplam 92 metastatik beyin lezyonunun pozisyonlama farkını tespit için 92 XVI uygulamasını test ettik ve karşılaştırdık. Sadece non-invaziv termoplastik maske kullanımında elde edilen *set-up* hataları termoplastik maskenin ağızlıkla kombine edildiği tedavilerden daha büyük olduğu hala geçerliliğini koruyan bir durumdur. Tedavi edilen 42 hastadan, toplam 4 lezyona sahip 3 tanesi ağızlığı tolere edemediğinden sadece termoplastik maske kullanılarak tedavi edilmiştir. Sadece termoplastik maske kullanımı olan 3 hastada X, Y, Z boyutlarındaki 3 boyutlu pozisyonlama hatası, termoplastik maske ve ağızlığı kombine kullanan hastalara göre daha fazla olmasına rağmen örnek boyutunun küçük olması nedeniyle istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Maske ile non-invaziv immobilizasyon testlerinin doğruluğunu değerlendiren ilk çalışmalar planlama görüntüleri ve tedavi öncesi görüntülerin 2 boyutlu eşleştirilmesiyle ile yapılan çalışmalardır. (100-102) Gilbeau ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada port filmleriyle yapılan eşleştirme sonucundaki *set-up* hatalarının ortalaması 3.1 ± 1 mm, Hamilton ve arkadaşlarının (101) yaptığı çalışmada ise 1.8 mm olarak bulunmuştur.

Planlama görüntüleri ve tedavi öncesinde elde edilen görüntülerin 3 boyutlu eşleştirilmesiyle ile yapılan ilk çalışmalar tedavi odası dışında BT-simülasyon ile yapılmıştır (103-105). Willner ve arkadaşlarının (103) sadece termoplastik maske kullanarak, tedavi odası dışında BT-simülatörle yaptığı çalışmadaki eşleştirmede *set-up* hatasını ortalama 2.4 ± 1.3 mm olarak bulmuşlardır. Baumert ve arkadaşlarının (104) yaptığı çalışmada sadece termoplastik maske ve termoplastik maske ile kombine edilen ağızlık kollarında elde edilen ortalama *set-up* hataları sırasıyla 3.7 ± 2.8 mm ve 2.2 ± 1.1 mm'dir. Fuss ve arkadaşlarının (105) sadece termoplastik maske ile yaptığı çalışmada ise ortalama hata 1.59 ± 0.84 mm'dir.

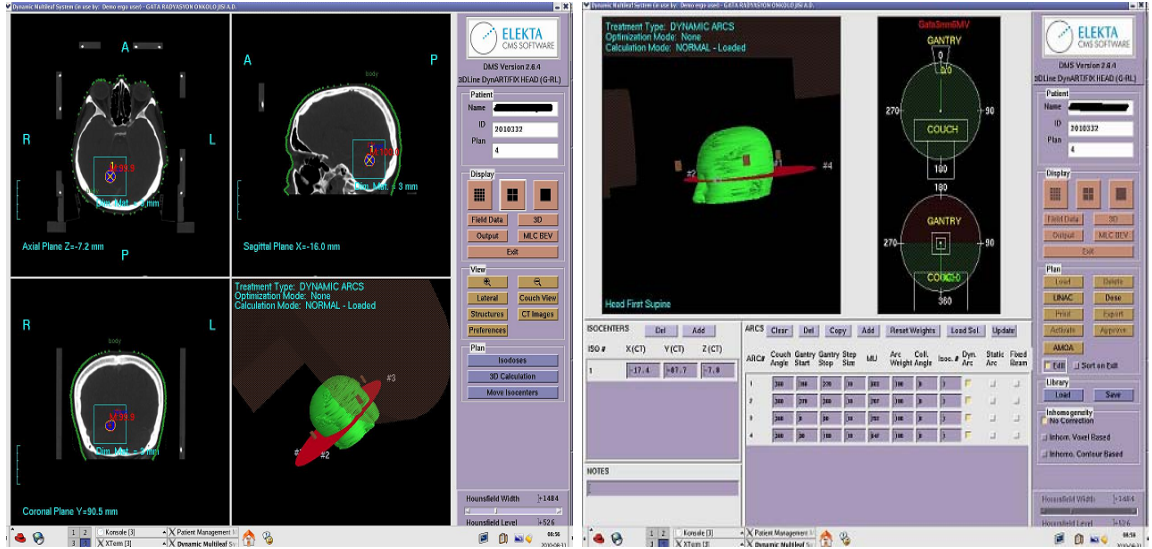
Tedavi odası içinde IGRT teknikleriyle yapılan 3 boyutlu eşleştirme çalışmaları *set-up* hatalarını ideal bir şekilde ortaya koymaktadır. Boda Heggeman, Guckenberger, Laura Masi ve arkadaşlarının (106,107,108) yaptığı çalışmalar *set-up* hatalarını IGRT teknikleri ile hasta tedavi odasında iken değerlendirmişler, *on-line* olarak hataları düzeltmişlerdir. Boda Heggeman ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışmada elde edilen *set-up* hataları termoplastik maske ile 4.7 ± 1.7 mm, *Scotch cast* maske ile 3.1 ± 1.5 mm'dir. Guckenberger ve arkadaşları (107) bu değerleri termoplastik maske ile 4.6 ± 2.1 mm, *Scotch cast* maske ile 3.0 ± 1.7 mm olarak hesaplamışlardır. Laura Masi ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada elde edilen *set-up* hataları sadece termoplastik maske ile 3.2 ± 1.5 mm, termoplastik maske ve ağızlık kombine edildiğinde ise 2.9 ± 1.3 mm'dir.

Set-up hatalarının tespit edilmesinde kullanılan yöntemlerden IGRT-IMRT sistemleriyle tedavi odası içinde *on-line* düzeltme imkanı sağlayan planlama görüntüleri ile tedavi öncesi görüntüleri 3 boyutlu eşleştirmenin, 2 boyutlu eşleştirmeler ve tedavi odası dışında eşleştirme yapabilen 3 boyutlu eşleştirme sistemlerine göre önemli avantajları bulunmaktadır (107,109). Portal görüntülemeye göre kv-CBCT görüntülerinin görüntü kalitesinin daha iyi olması, rotasyonel hataların 2 boyutlu değerlendirmelerde tam olarak düzeltilememesi ve portal görüntülerde bazen görüntülenen alanın sınırlı olması 3 boyutlu değerlendirmeyi daha üstün kılmaktadır. Non-invaziv immobilizasyonda *set-up* hatalarının oluşmasında önemli rol oynayan diğer öğeler ise yapılan maske tipi, maskeyi yapan radyasyon onkoloğunun maske yapma tecrübesi ve hasta uyumudur. Maske ile non-invaziv immobilizasyon metodunun tatbikinde elde ettiğimiz sonuçlar ve son zamanlarda dünyada yapılan çalışmaların sonuçları kv-CBCT'li IGRT-IMRT tekniği ile 3-boyutlu eşleştirmeler non-invaziv radyocerrahinin faydalı olması açısından çok önemlidir. Diğer 3-boyutlu eşleştirme çalışmaları ile karşılaştırıldığında bizim elde ettiğimiz set-up hataları daha azdır. IGRT-IMRT teknikleriyle yapılan *on-line* elektronik düzeltme eksternal koordinat sistemiyle yapılan pozisyonlamanın yerini alabilecek düzeydedir.

Tablo 5.1: Maske tabanlı immobilizasyon sistemlerinde pozisyonlama doğruluğunu değerlendiren çalışmaların özeti

Maske tabanlı immobilizasyon sistemlerinde pozisyonlama doğruluğunu değerlendiren çalışmalar		
Çalışma	İmmobilizasyon şekli	3D mean±SD (mm)
2 boyutlu verifikasyon: portal filmler veya EPI ile		
Gilbeau ve ark.	Termoplastik maske	3.1±1.0
Hamilton ve ark.	Scotch-cast maske	1.8 (ortalama)
Georg ve ark	Brainlab maske	2.3 (maksimum)
3 boyutlu verifikasyon: tedavi odası dışında BT simülasyon ile		
Willner ve ark.	Termoplastik maske	2.4±1.3
Baumert ve ark	Termoplastik maske	3.7±2.8
	Termoplastik maske+ağızlık	2.2±1.1
Fuss ve ark	Termoplastik maske	1.59±0.84
3 boyutlu verifikasyon: tedavi odası içinde kV CBCT ile		
Boda Heggeman ve ark.	Termoplastik maske	4.7±1.7
	Scotch-cast maske	3.1±1.5
Laura Masi ve ark	Termoplastik maske	3.2±1.5
	Termoplastik maske+ağızlık	2.9±1.3
Guckenberger ve ark	Termoplastik maske	4.6±2.1
	Scotch-cast maske	3.0±1.7
SD: Standart Deviasyon, 3D: Three Dimensional (Üç Boyutlu) EPI: Electronic Portal Images (Elektronik Portal Görüntüler) CBCT: Cone Beam Computed Tomography		

Ancak invaziv çerçeve tabanlı yapılan pozisyonlamada hassasiyet hala geçerliliğini korumaktadır. kV-CBCT öncesi non-invaziv çerçeve tabanlı stereotaktik koordinatlar ile yapılan. pozisyonlama, X, Y, Z boyutlarında oluşabilecek büyük kaymalara engel olmaktadır Biz kliniğimizde IGRT-IMRT tekniklerinin kullanılmasından önce çerçeve tabanlı koordinat sistemiyle pozisyonlamayı rutin olarak yapmaktayız.



Şekil 5.4: ERGO planlama sistemi

Beyin metastazlarında non-invaziv radyocerrahide kullanılan termoplastik maske ve ağızlık ile IGRT tekniklerinin kombinasyonu, sıfır immobilizasyon hatasına eşdeğer bir hassasiyet sağlarken invaziv çerçeveli yöntemdeki anestezi çivilemenin hastaya verdiği rahatsızlığı önleyerek tedavide hasta hayat kalitesine oldukça fazla katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada beyin metastazlı hastaların primerler bölgeleri değerlendirildiğinde en sık primer, akciğer kanseri (%50), 2. sıklıkta ise meme kanseri (%23.8) tespit edilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde beyin metastazlı hastalardaki primer kanser %50 sıklıkta akciğer ve %15-20 sıklıkta meme kanseridir. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Metastatik lezyonun beyinde anatomik lokalizasyonu değerlendirildiğinde yaptığımız çalışmada en sık metastaz bölgesi serebral hemisferlerdir (%88.1). Daha sonra azalan sıra ile serebellum (%10.8) ve beyin sapı (%1.1) lokalizasyonludur. Yapılan çalışmalarda da en sık metastaz bölgesi serebral hemisferler (%80), daha sonra %15 serebellum, %5 beyin sapı yerleşimli olarak tespit edilmiştir (15).

Yaptığımız çalışmada bizim kullandığımız sistemlerle aynı sistemler kullanarak benzer çalışmayı yapan Laura Masi ve arkadaşlarının (108) elde ettiği *set-up* farklılıkları, bizim sonuçlarımızdan daha fazladır. Bunun nedeni

olarak Laura Masi'nin çalışmasında uygulanan tedavinin fraksiyone tedavi olması ve bunun sonucunda birkaç defa kullanılan termoplastik maskenin fiziki özelliğini kaybetmiş olabileceğı gösterilebilir.

Kliniğimizde beyin metastazları dışındaki intrakranial lezyonların tedavisinde de tedavi esnasında konfor ve hayat kalitesi artışı ile beraber sağlıklı immobilizasyon amaçlı non-invaziv çerçeve tabanlı radyocerrahi uygulamasını rutine geçirmek için çalışmalarımız sürmektedir.

SONUÇ

Beyin metastazlarının tedavisinde, cerrahi metastazektomi sonrasında veya metastazektomi olmaksızın uygulanan stereotaktik radyocerrahi önemli bir tedavi opsiyonudur. Literatür bilgileri ışığında değerlendirdiğimizde radyocerrahinin önemli bir tedavi opsiyonu olduğunu gözlemlemekteyiz. Stereotaktik radyocerrahide en önemli, olmazsa olmaz durum hastanın mutlak immobilizasyonudur. Bu immobilizasyonun gerçekleştirilmesi LINAC tabanlı ve *Gamma-Knife* radyocerrahi sistemlerinde olduğu gibi hastanın başına mutlak immobilizasyonu sağlayan çerçeve, anestezi ile çivilenerek monte edilmekte ve tedavi ancak bu şekilde yüksek hassasiyetle gerçekleşmektedir. Ancak stereotaktik çerçevenin invaziv olarak hasta kafatasına tutturulması, hasta için ağırlı bir süreçtir ve hasta konforunu azaltmaktadır. Hastanın tedaviye alınana kadar kafatasına fikse edilen çerçeve ile birlikte beklemesi de hastaların konforunu azaltan durumlardan biridir.

İnvaziv olarak takılan çerçeve çıkarıldıktan sonra hastanın fiksasyonunun uygulandığı bölgelerde ağrının birkaç gün devam etmesi beklenen bir durumdur ve hastaların konforunu etkilemektedir. Ayrıca daha önce kraniotomi ile opere edilen hastalara çerçeve takılması zor bir durumdur. Zira kraniotomi bölgesinden hastanın invaziv olarak çivi ile fiksasyonu hasta ve uygulayan doktor için riskler taşımaktadır ve genelde bu durumda hastanın kraniotomisinin görüntülenmesi ve ona göre invaziv çerçevenin takılması gerekmektedir. Kliniğimizde uzun süredir yapılan invaziv stereotaktik radyocerrahi uygulamasında bugüne kadar hiçbir hastada enfeksiyon gelişmemesine rağmen, invaziv çerçevenin fikse edildiği bölgelerin enfekte olma potansiyeli mevcuttur.

Hastalar için olumsuz olan bu faktörler değerlendirildiğinde ağızlık ve termoplastik maske ile non-invaziv olarak immobilizasyonun sağlanması ve IGRT-IMRT teknikleriyle kV-CBCT eşliğinde yapılan kontrolden sonra hastaların tedavisi, konforlu ve anksiyetesiz olarak sağlanabilmektedir.

Bu çalışmada tedavi esnasında hasta konforunu ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kullandığımız Görüntü rehberliğinde radyocerrahi (IGRS- Image Guided Radiosurgery) tekniğinde, lezyonun kapsanmasında tümör ebadının tamamının içerilmesi ve geometrik hassasiyetin sağlanması ile hastaların endişesiz, hayat kalitesi yüksek bir şekilde tedaviyi tamamlayabileceği değerlendirilmiştir.

7.KAYNAKLAR

1. Nussbaum, E.S., Djalilian, H.R., Cho, K.H., Hall, W.A. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996;78(8):1781-8.
2. Posner, J.B. Management of brain metastases. *Rev Neurol* 1992;148:477-87.
3. Walker, A.E., Robins, M., Weinfeld, F.D. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985;35:219-26.
4. Zimm, S., Wample, G.L., Stablein, D., Hazra, T., Young, H.F. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384-94.
5. Andrews, D.W., Scott, C.B., Sperduto, P.W., Flanders, A.E., Gaspar, L.E., Schell, M.C. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363:1665–1672, 2004
6. Rades, D., Pluemer, A., Veninga, T., Hanssens, P., Dunst, J., Schild, S.E. Whole-brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for patients in recursive partitioning analysis classes 1 and 2 with 1 to 3 brain metastases. *Cancer* 110:2285–2292, 2007
7. Antypas, C., Pantelis, E. Performance evaluation of a CyberKnife G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system. *Phys Med Biol* 53:4697–4718, 2008
8. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295:2483–2491, 2006
9. Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M., Hirota, S. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1388–1395, 2007
10. Belohlavek, O., Simonova, G., Kantorova, I., Novotny, J. Jr., Liscak, R. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:96–100, 2003
11. Landis, S.H., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P.A. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):1,8–31.
12. Chang, S.D., Lee, E., Sakamoto, G.T., Brown, N.P., Adler, J.R. Jr. Stereotactic radiosurgery in patients with multiple brain metastases. *Neurosurg Focus* 2000;9(2):e3.

13. Kihlstrom, L., Karlsson, B., Lindquist, C. Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61Suppl 1:45-50.
14. Posner, J.B. Diagnosis and treatment of metastases to the brain. *Clin Bull* 1974;4:47-57.
15. Delattre, J.Y., Krol, G., Thaler, H.T., Posner, J.B. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45(7): 741-4.
16. Sze, G., Milano, E., Johnson, C., Heier, L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(4):785-91.
17. Mintz, A.P., Cairncross, J.G. Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection. *JAMA* 1998;280(17):1527-9.
18. Davis, P.C., Hudgins, P.A., Peterman, S.B., Hoffman, J.C. Jr. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(2):293-300.
19. Healy, M.E., Hesselink, J.R., Pres, G.A., Middleton, M.S. Increased detection of intracranial metastases with intravenous Gd-DTPA. *Radiology* 1987;165(3): 619-24.
20. Lang, F.F., Sawaya, R. Surgical management of cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996;7(3):459-84.
21. Lang, F.F., Sawaya, R. Surgical treatment of metastatic brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998;14(1):53-63.
22. Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Walsh, J.W., Dempsey, R.J., Maruyama, Y., Kryscio, R.J., Markesbery, W.R., Macdonald, J.S., Young, B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl JMed* 1990; 322(8):494-500
23. Markesbery, W.R., Brooks, W.H., Gupta, G.D., Young, A.B. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978;35(11):754-6.
24. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
25. Nieder, C., Nestle, U., Walter, K. Dose/effect relationship for brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:346-50.
26. Lutterbach, J., Bartelt, S., Ostertag, C. (2002) Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 128:417–425
27. Weltman, E., Salvajoli, J.V., Brandt, R.A. (2000) Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1155–1161 Score index for radiosurgery

28. Posner, J.B. Brain metastases:1995. A brief review J. Neurooncol 1996
29. Tsao, M.N., Lloyd, N.S., Wong, R.K. (2005) BMC Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. BMC Cancer 5:34
30. Murray, K.J., Scott, C., Greenberg, H.M. (1997) A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:571–574
31. Sawaya, R. Surgical treatment of brain metastases. Clin Neurosurg 1999;45:41-7.
32. Muacevic, A., Kreth, F.W., Horstmann, G.A., Schmid-Elsaesser, R., Wowra, B., Steiger, H.J., Reulen, H.J. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. J Neurosurg 1999;91(1):35-43.
33. Black, P.M., Johnson, M.D. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. J Neurooncol 2004;69(1–3):119-24.
34. Tan, T.C., Mc, L.B.P. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. Neurosurgery 2003;53(1):82-9; discussion 89–90.
35. Mintz, A.H., Kestle, J., Rathbone, M.P., Gaspar, L., Hugenholtz, H., Fisher, B., Duncan, G., Skingley, P., Foster, G., Levine, M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996;78(7):1470-6.
36. Vecht, C.J., Haaxma-Reiche, H., Noordijk, E.M., Padberg, G.W., Voormolen, J.H., Hoekstra, F.H., Tans, J.T., Lambooi, N., Metsaars, J.A., Wattendorff, AR. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993;33(6):583-90.
37. Smalley, S.R., Schray, M.F., Laws ,Jr. E.R., O'Fallon, J,R. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13(11): 1611-16.
38. Patchell, R.A., Tibbs, P.A., Regine, W.F., Dempsey, R.J., Mohiuddin, M., Kryscio, R.J., Markesbery, W.R., Foon, K.A., Young, B. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 1998;280(17):1485-9.
39. Simpson, J.R., Mendenhall, W.M., Schupak, K.D., Larson, D., Bloomer, W.D., Buckley, J.A., Gaspar, L.E., Gibbs, F.A., Lewin, A.A., Loeffler, J.S., Malcolm, A.W., Schneider, J.F., Shaw, E.G.,Wharam, M.D. Jr., Gutin, P.H., Rogers, L., Leibel, S. Follow-up and retreatment

of brain metastasis. ACR appropriateness criteria. Radiology 2000;215 Suppl:1129-35.

40. Bindal, A.K., Bindal, R.K., Hess, K.R., Shiu, A., Hassenbusch, S.J., Shi, W.M., Sawaya, R. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. J Neurosurg 1996;84(5):748-54.
41. Shinoura, N., Yamada, R., Okamoto, K., Nakamura, O., Shitara, N. Local recurrence of metastatic brain tumor after stereotactic radiosurgery or surgery plus radiation. J Neurooncol 2002;60(1):71-7.
42. Mueller, R.P. European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC protocol 22952: No radiotherapy versus whole brain radiotherapy for 1 to 3 brain metastases from solid tumor after surgical resection or radiosurgery – A randomized phase III trial.
43. Ransohoff, J. Surgical management of metastatic tumors. Semin Oncol 1975;2(1):21-7.
44. Bindal, R.K., Sawaya, R., Leavens, M.E., Lee, J.J. Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg 1993;79(2):210-16.
45. Iwadate, Y., Namba, H., Yamaura, A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. Anticancer Res 2000;20(1B):573-7.
46. Nieder, C., Andratschke, N., Grosu, A.L., Molls, M. Recursive partitioning analysis (RPA) class does not predict survival in patients with four or more brain metastases. Strahlenther Onkol 2003;179(1):16-20
47. Wronski, M., Arbit, E., McCormick, B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 1997;80(9):1746-54
48. Vogelbaum, M.A., Suh, J.H. Resectable brain metastases. J Clin Oncol 2006;24(8):1289-94..
49. Bindal, R.K., Sawaya, R., Leavens, M.E., Hess, K.R., Taylor, S.H. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. J Neurosurg 1995;83(4):600-4.
50. Arbit, E., Wronski, M., Burt, M., Galicich, J.H. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. Cancer 1995;76(5):765-73.
51. Ostertag, C.B., Kreth, F.W. Interstitial iodine-125 radiosurgery for cerebral metastases. Br J Neurosurg 1995; 9(5):593-603.
52. Sneed, P.K., Lamborn, K.R., Forstner, J.M., McDermott, M.W., Chang, S., Park, E., Gutin, P.H., Phillips, T.L., Wara, W.M., Larson, D.A. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43(3):549-58.

53. Sturm, V., Kober, B., Hover, K.H., Schlegel, W., Boesecke, R., Pastyr, O., Hartmann, G.H., Schabbert, S., Zum-Winkel, K., Kunze, S. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(2):279-82.
54. Chougule, P.B., Burton-Williams, M., Saris, S. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000(Astro-Abstracts 2000); 48:114.
55. Herfarth, K.K., Izwekova, O., Thilmann, C. Linacbased radiosurgery of cerebral melanoma metastases. *Strahlenther Onkol* 2003;179:366-71.
56. Joseph, J., Adler, J.R., Cox, R.S. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996;14:1085-92.
57. Kocher, M., Voges, J., Muller, R.P. Linac radiosurgery for patients with a limited number of brain metastases. *J Radiosurg* 1998;1:9-15.
58. Pirzkall, A., Debus, J., Lohr, F. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998;16:3563-9.
59. Young, R.F., Jacques, D.B., Duma, C. Gamma knife radiosurgery for treatment of multiple brain metastases. *Radiosurgery* 1996;1:92-101
60. Auchter, R.M., Lamon, J.P., Alexander, E. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:27-35.
61. Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Lunsford, L.D., Coffey, R.J., Goodman, M.L., Shaw, E.G., Hudgins, W.R., Weiner, R., Harsh, G.R., Sneed, P.K. A multi institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(4):797-802.
62. Moriarty, T.M., Loeffler, J.S., Black, P.M. Long-term follow-up of patients treated with stereotactic radiosurgery for single or multiple brain metastases. *Radiosurgery* 1996;1:83-91.
63. Voges, J., Treuer, H., Sturm, V., Buchner, C., Lehrke, R., Kocher, M., Star, S., Kuchta, J., Muller, R.P. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):1055-63.
64. Vogelbaum, M.A., Angelov, L., Lee, S.Y., Li, L., Barnett, G.H., Suh, J.H. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *J Neurosurg* 2006;104(6):907-12.
65. Muacevic, A., Wowra, B., Siefert, A., Tonn, J.C., Steiger, H.J., Kreth, F.W. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J. Neurooncol* 2008;87(3): 299-307.

66. Schoggl, A., Kitz, K., Reddy, M. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:621-6.
67. O'Neill, B.P., Iturria, N.J., Link, M.J., Pollock, B.E., Ballman, K.V., O'Fallon, J.R. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1169-76.
68. Kondziolka, D., Patel, A., Lunsford, L.D. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:427-34.
69. Shaw, E.G. Radiotherapeutic management of multiple brain metastases: "3000 in 10" whole brain radiation is no longer a "no brainer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):253-4.
70. Sneed, P.K., Lamborn, K.R., Forstner, J.M., McDermott, M.W., Chang, S., Park, E., Gutin, P.H., Phillips, T.L., Wara, W.M., Larson, D.A. Radiosurgery for brain metastases: is wholebrain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):549-58.
71. DeAngelis, L.M., Delattre, J.Y., Posner, J.B. Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39(6):789-96.
72. Hasegawa, T., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Germanwala, A., Lunsford, L.D., Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 2003;52:1318-26.
73. Sneed, P.K., Suh, J.H., Goetsch, S.J. 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;53:519-26.
74. Kocher, M., Maarouf, M., Bendel, M., Voges, J., Muller, R.P., Sturm, V. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlenther Onkol* 2004;180(5):263-7.
75. Kocher, M., Muller, R.P., Star, S. Long-term survival after brain metastases in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1995;171:290-5.
76. Sturm, V., Kimmigü, B., Engenhardt, R., Schlegel, W., Pastyr, O., Treuer, H., Schabbert, S., Voges, J. Radiosurgical treatment of cerebral metastases. Method, indications and results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57(1-2):7-10.
77. Lutterbach, J., Cyron, D., Henne, K., Ostertag, C.B. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 2003;52: 1066-74.

78. Alexander, E., Moriarty, T.M., Davis, R.B. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:34-
79. Sykes, J., Morgan, A., Brettell, D.S. Measurement of image registration error with a skull phantom for cone beam CT guided radiotherapy and its relationship with imaging dose. 9th biennial ESTRO meeting on physics and radiation technology for clinical radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;84:S64.
80. Guckenberger, M., Baier, K., Guenther, I. Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:294–301.
81. Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G., Ebruli, C. Ed. *Basic Radiation Oncology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2010.
82. Percy, A.K., Elveback, L.R., Okazaki, H., Kurland, L.T. Neoplasms of the central nervous system. Epidemiologic considerations. *Neurology* 22:40–48, 1972
83. Walker, A.E., Robins, M., Weinfeld, F.D. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 35:219–226, 1985
84. Flickinger, J.C., Lunsford, L.D., Somaza, S., Kondziolka, D. Radiosurgery: its role in brain metastasis management. *Neurosurg Clin N Am* 7:497–504, 1996
85. Al-Shamy, G., Sawaya, R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 92:275–282, 2009
86. Brown, P.D., Asher, A.L., Farace, E. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1305–1309, 2008
87. Chang, E.L., Wefel, J.S., Maor, M.H., Hassenbusch, S.J. III, Mahajan, A., Lang, F.F. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery* 60:277–284, 2007
88. Gutierrez, A.N., Westerly, D.C., Tome, W.A., Jaradat, H.A., Mackie, T.R., Bentzen, S.M. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:589–597, 2007
89. Do, L., Pezner, R., Radany, E., Liu, A., Staud, C., Badie, B. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:486–491, 2009
90. Jagannathan, J., Yen, C.P., Ray, D.K., Schlesinger, D., Oskouian, R.J., Pouratian, N. Gamma Knife radiosurgery to the surgical cavity following resection of brain metastases. *J Neurosurg* 111:431–438, 2009

91. Mathieu, D., Kondziolka, D., Flickinger, J.C., Fortin, D., Kenny, B., Michaud, K. Tumor bed radiosurgery after resection of cerebral metastases. *Neurosurgery* 62:817–824, 2008
92. Roberge, D., Petrecca, K., El Refae, M., Souhami, L. Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases. *J Neurooncol* 95:95–99, 2009
93. Soltys, S.G., Adler, J.R., Lipani, J.D., Jackson, P.S., Choi, C.Y., Puataweepong, P. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:187–193, 2008
94. Brahme, A. Design principles and clinical possibilities with a new generation of radiation therapy equipment. A review. *Acta Oncol* 26:403–412, 1987
95. Jin, J.Y., Yin, F.F., Ryu, S., Ajlouni, M., Kim, J.H. Dosimetric study using different leaf-width MLCs for treatment planning of dynamic conformal arcs and intensity-modulated radiosurgery. *Med Phys* 32:405–411, 2005
96. Shiu, A.S., Kooy, H.M., Ewton, J.R., Tung, S.S., Wong, J., Antes, K. Comparison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereotactic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:679–688, 1997
97. Swinson, B.M., Friedman, W.A. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: 17 years of experience at the University of Florida. *Neurosurgery* 62:1018–1032, 2008
98. Chen, J.C., Apuzzo, M.L. Localizing the point: evolving principles of surgical navigation. *Clin Neurosurg* 46:44–69, 2000
99. Maciunas, R.J., Galloway, R.L. Jr., Latimer, J.W. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery* 35:682–685, 1994
100. Gilbeau, L., Michelle, O-P., Thiery, L. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001;58: 155–162.
101. Hamilton, R.J., Kuchnir, F.T., Pellizzari, C.A. Repositioning accuracy of a non-invasive head fixation system for stereotactic radiotherapy. *Med Phys* 1996;23:1909–1917.
102. Georg, D., Bogner, J., Dieckmann, K. Is mask-based stereotactic head-and-neck fixation as precise as stereotactic head fixation for precision radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Suppl):S61–S66.
103. Willner, J., Flentje, M., Bratengeier, K. CT simulation in stereotactic brain radiotherapy – analysis of isocenter reproducibility with mask fixation. *Radiother Oncol* 1997;45:83–88.

104. Baumert, B.G., Egli, P., Studer, S. Repositioning accuracy of fractionated stereotactic irradiation: Assessment of isocenter alignment for different dental fixations by using sequential CT scanning. *Radiother Oncol* 2005;74:61–66.
105. Fuss, M., Salter, B.J., Cheek, D. Repositioning accuracy of a commercially available thermoplastic mask system. *Radiother Oncol* 2004;71:339–345.
106. Boda-Heggemann, J., Walter, C., Rahn, A. Repositioning accuracy of two different mask systems-3D revisited: Comparison using true 3D/3D matching with cone-beam CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1568–1575
107. Guckenberger, M., Baier, K., Guenther, I. Reliability of the bony anatomy in image-guided stereotactic radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69: 294–301.
108. Masi, L., Casamassima, F., Polli, C., Menichelli, C., Bonucci, I., Cavedon, C. Cone beam CT image guidance for intracranial stereotactic treatments: comparison with a frame guided setup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:926–933, 2008
109. Lightstone, A.W., Benedict, S.H., Bova, F.J. Intracranial stereotactic positioning systems: Report of the American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group No. 68. *Med Phys* 2005;32:2380–2398.
110. Bhatnagar, A.K., Flickinger, J.C., Kondziolka, D., Lunsord, L.D. Stereotactic Radiosurgery for Four or More Intracranial Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(3): 898-903.
111. Selek, U., Chang, E.L., Hassenbusch, S.J. III, Shiu, A.S., Lang, F.F., Allen, P. Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1097-1106, 2004
112. Chang, E.L., Hassenbusch, S.J. III, Shiu, A.S., Lang, F.F., Allen, P.K., Sawaya, R. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery* 53: 272-281, 2003
113. Noordijk, E.M., Vecht, C.J., Haaxma-Reiche, H. The choice of treatment of single brain metastasis should be made based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711-7.

EK A: Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	PINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İntrakranial non-invaziv stereotaktik radyocerrahide görüntü rehberliğinde pozisyonlamanın değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.Murat BEYZADEOĞLU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyasyon Onkolojisi		
	KOORDİNATORUN ÜNVANI/ADI/SOYADI			
	KOORDİNATORUN UZMANLIK ALANI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	GATA Radyasyon Onkolojisi A.D.Başkanlığı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	GATA Radyasyon Onkolojisi A.D.Başkanlığı Etlik-Ankara		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	

ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
	FAZ 2	☐	
	FAZ 3	☐	
	FAZ 4	☐	
	BE/BY	☐	
	DiĞER	☐	Diğer ise belirtiniz:
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	Belirtiniz: Klinik uygulama

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
-------------------------------	--	---------------------------------------	--	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Belge Adı		Açıklama
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
SIGORTA	☐	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
İLAN	☐	
YILLIK BİLDİRİM	☐	
SONUÇ RAPORU	☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2009/12-128	Tarih: 09.12.2009
	Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb.Murat BEYZADEOĞLU sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına / bulunduğuna ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uz.Dr. K.Okhan AKIN	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Uz.Dr.K.Okhan AKIN-BAŞ.	Biyokimya	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz.Dr.H.Ekmel OLCAY BAŞ.YRD.	Farmakoloji	R.S.H.M.B.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Deniz ERBAŞ-ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Meral TUNÇBİLEK-ÜYE	Farmasötik Kimya	A.Ü.E.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr. Mustafa N.İLHAN-ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç.Dr.Serap ŞAHİNOĞLU-ÜYE	Deontolog	A.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Mehmet Fatih TAŞAR-ÜYE	Eğitim	G.Ü.E.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz.Dr.Ayşe Serap KARADAĞ-ÜYE	Cildiye	K.E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Şamil HIZLI-ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Uz. Dr.Baran ACAR-ÜYE	K.B.B.	K.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz.Neriman BULUT-ÜYE		K.E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Nazmiye DOĞAN-ÜYE	Hukuk	R.S.H.M.B.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
Dr.Fersin KESKİN-ÜYE	İstatistik	H.Ü.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı
			E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
			E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

ASLİ KOPYA
Diyarbakır
Araştırma ve Klinik Uygulamalar Etik Kurulu
Sekreter