



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

**STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VEYA
STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ UYGULANAN BEYİN
METASTAZLARINDA RADYONEKROZ GELİŞMESİNE
NEDEN OLAN FAKTÖRLER**

Dr. Bedriye DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

**STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VEYA
STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ UYGULANAN BEYİN
METASTAZLARINDA RADYONEKROZ GELİŞMESİNE
NEDEN OLAN FAKTÖRLER**

Dr. Bedriye DOĞAN

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Naciye Işık
Tez Danışmanı Yardımcısı: Doç. Dr. Hediye Pınar Günbey**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	iiix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEYİN METASTAZLARI	3
2.2. BEYİN METASTAZLARININ İNSİDANSI	4
2.3. BEYİN METASTAZLARININ PREZENTASYONU	4
2.4. BEYİN METASTAZLARINDA PROGNOTİK FAKTÖRLER	4
2.5. BEYİN METASTAZLARINDA TANI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	7
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	7
2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	8
2.5.3. Manyetik Rezonans - Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)	9
2.5.4. Manyetik Rezonans Perfüzyon (MR-P)	10
2.5.5. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MR-S)	11
2.6. BEYİN METASTAZLARINDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ	12
2.6.1. Kortikosteroid	12
2.6.2. Cerrahi	13
2.6.3. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi	14

2.6.4. Radyoterapi	15
2.6.4.1. Tüm beyin radyoterapisi.....	15
2.6.4.2. Stereotaktik beyin radyoterapisi.....	16
2.6.4.2.1. Cyberknife cihazı ve tedavi planlaması	19
2.7. RADYOTERAPİNİN İNTRAKRANİYAL ETKİLERİ VE YAN ETKİLERİN KLİNİK PREZENTASYONU	26
2.7.1. Akut Etki	26
2.7.2. Subakut Etki	26
2.7.3. Geç Etki.....	27
2.8. RADYONEKROZ.....	27
2.8.1. Radyonekroz Tanımı ve İnsidansı	27
2.8.2. Radyonekroz Patofizyolojisi	28
2.8.2.1. Vasküler hasar teorisi	28
2.8.2.2. Glial hücre teorisi	29
2.8.2.3. İmmünolojik cevap teorisi.....	29
2.8.2.4. Serbest radikallerin oksidatif hasar teorisi	29
2.8.3. Radyonekroz Gelişimini Etkileyen Faktörler.....	30
2.8.4. Radyonekroz Tanı Yöntemleri	30
2.8.4.1. Biyopsi/Cerrahi	31
2.8.4.2. Radyonekroz görüntüleme	31
2.8.4.2.1. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	31
2.8.4.2.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	32
2.8.4.2.3. Manyetik rezonans difüzyon (MR-DAG)	33
2.8.4.2.4. Manyetik rezonans perfüzyon (MR-P).....	34
2.8.4.2.5. Manyetik rezonans spektroskopisi (MR-S).....	34

2.8.4.2.6. Pozitron emisyon tomografisi (PET)	35
2.8.5. Radyonekroz Tedavisi.....	36
2.8.5.1. Cerrahi.....	36
2.8.5.2. Kortikosteroid.....	36
2.8.5.3. Bevacizumab	36
2.8.5.4. Antikoagülan-antiagregan	37
2.8.5.5. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO ₂)	37
2.8.5.6. Laser interstisyel termal tedavi (LITT)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	39
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	39
3.3. TEDAVİ PLANLAMA.....	40
3.4. TEDAVİ YANIT VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRME.....	40
3.5. RADYONEKROZ TANI KRİTERLERİ.....	41
3.6. ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER	42
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. HASTA GRUBU ÖZELLİKLERİ.....	44
4.2. METASTAZ GRUBU ÖZELLİKLERİ.....	47
4.3. METASTAZ GRUBU TEDAVİ ÖZELLİKLERİ.....	52
4.4. SRS/SRT SONRASI PROGRESYON ÖZELLİKLERİ.....	54
4.5. SRS/SRT SONRASI RADYONEKROZ ÖZELLİKLERİ	55
4.6. DEĞİŞKENLER İLE RADYONEKROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ	57
4.6.1. Fraksiyonasyon Açısından Radyonekroz Gelişmesinin İncelenmesi...	60

4.6.2. Metastazların Beyin Lob Yerleşimleri ile Beyin Dozları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	63
4.6.3. Semptomatik ve Asemptomatik Radyonekroz ile Beyin Dozları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	65
4.7. RADYONEKROZU PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ	65
5. TARTIŞMA	67
6. KISITLILIKLAR.....	75
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
8. OLGU ÖRNEKLERİ	77
8.1. TAM YANIT OLGUSU	77
8.2. RADYONEKROZ OLGUSU	78
8.3. PROGRESYON OLGUSU	81
KAYNAKLAR	84
EKLER.....	93
EK-1. S.B.Ü. TEZ ONAY FORMU	93
EK-2. İNTİHAL RAPORU.....	94
EK-3. İZİNLER.....	95

İTHAF

Beni bugünlerime getiren ve her zaman yanımda olan biricik ve fedakâr canım aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi, gerekse hayata dair bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, desteklerini hep hissettiğim Eğitim ve Klinik Sorumlum Doç. Dr. Gökhan Yaprak ve Radyoloji Kliniği Şefi Prof. Dr. Tamer Baysal'a,

Tez konumun belirlenmesinde yardımcı olan, her zaman değerli bilgi ve birikimlerini paylaşan danışman hocam Doç. Dr. Naciye Işık'a,

Her zaman her konuda desteğini gördüğüm, mesleğini ve kişiliğini hep örnek alacağım Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hediye Pınar Günbey'e,

Asistanlığım süresince mesleki ve manevi desteklerini eksik etmeyen, tüm konularda bana yol gösteren Uzm. Dr. Makbule Eren, Doç. Dr. Sevgi Özden, Uzm. Dr. Pınar Üler, Uzm. Dr. Hazan Özyurt, Uzm. Dr. Sevim Özdemir, Doç. Dr. Özlem Doğan, Doç. Dr. Şule K. Gül, Uzm. Dr. Beyhan Bıçakçı, Uzm. Dr. Ayfer Eren, Uzm. Dr. Duygu Gedik ablalarım ve Doç. Dr. Cengiz Gemici, Uzm. Dr. Hüseyin Tepetam, Doç. Dr. Fatih Demircioğlu, Uzm. Dr. Fatih Oruç ve Uzm. Dr. Uğur Yılmaz ağabeylerime,

Aynı kliniği paylaştığım Dr. Harun Demir ve Medikal Fizik Uzmanı Gün Günalp başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sağlık fizikçilerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve personel arkadaşlarımıza,

Tezime katkıda bulunan hastanemiz Tıbbi Patoloji Kliniği şefi Prof. Dr. Nagehan Özdemir ve değerli asistan arkadaşım Dr. Özge Hande Güneş'e,

Marmara Üniversitesi Hematoloji Kliniğinde görevli Uzm. Dr. Derya Demirtaş başta olmak üzere Doç. Dr. Tayfur Toptaş ve Doç. Dr. Asu Fergün Yılmaz'a

Hayatıma renk katan dostluğunu hep hissettiğim Dr. Elif Özge Mıdık, Dr. Neslihan Altunkaya, Dr. Ecem Demir, Dr. Günay Rona, Dr. Nevra Karademir ve Gülçin Süt'e,

Tezimi yazmamda katkıda bulunan canım kardeşlerim Dt.Yasemin Doğan ve Ayşegül Doğan başta olmak üzere; yıllarca en sevinçli günümde en zor günümde kadar hep yanımda olan, sevgi ve saygıyla büyüten, iyi ve vefalı bir insan olmamı isteyen biricik canım aileme;

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM VE MİNNET DUYUYORUM...

Dr. Bedriye Doğan

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
BED	: Biyolojik Eşdeğer Doz
BM	: Beyin Metastazı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBV	: Cerebral Blood Volume/ Serebral Kan Volumü
CBF	: Cerebral Blood Flow/ Serebral Kan Akım Hızı
Cho	: Kolin
CI	: Conformity Index/ Konformite İndeksi
Cr	: Kreatin
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DVH	: Dose-Volume Histogram/ Doz-Hacim Histogramı
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
GPA	: Graded Prognostic Assessment
GTV	: Gross Tumor Volume/ Görüntülenebilir Tümör Hacmi
Gy	: Gray
H-E	: Hematoksilen-Eozin
HI	: Homogeneity Index/ Homojenite İndeksi
HIF	: Hypoxia Inducible Factor/ Hipoksi ile İndüklenen Faktör
HT	: Hipertansiyon
ICRU	: International Commission on Radiation Units and Measurements/ Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu
KBB	: Kan Beyin Bariyeri

KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
KS	: Kortikosteroid
LINAC	: Linear Accelerator/Lineer Hızlandırıcı
MLC	: Multileaf Collimator/ Çok Yapraklı Kolimatör
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR-DAG	: Manyetik Rezonans- Difüzyon Ağırlıklı Görüntü
MR-P	: Manyetik Rezonans- Perfüzyon
MR-S	: Manyetik Rezonans- Spektroskopisi
NAA	: N-Asetil Aspartat
nCI	: New Conformity Index/Yeni Konformite İndeksi
OAR	: Organ at Risk/Riskli Organ
PET-CT	: Positron Emission Tomography-Computed Tomography
PTV	: Planning Target Volume/ Planlanan Hedef Hacim
RANO	: Response Assessment in Neuro-Oncology
RN	: Radyonekroz
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group/ Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu
SIR	: Score Index of Radiosurgery
SRS	: Stereotactic Radiosurgery/Stereotaktik Radyocerrahi
SRT	: Stereotactic Radiotherapy/ Stereotaktik Radyoterapi
TBRT	: Tüm Beyin Radyoterapisi
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
V8, 10, 12, 14, 16, 18, 21:	8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 Gy Alan Beyin Volümü
3-BKRT	: 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Karnofsky performans durumu sınıflaması	5
Tablo 2.	RTOG'ye göre Recursive Partitioning Analysis (RPA) sınıflaması.....	6
Tablo 3.	Graded Prognostic Assessment (GPA) performans sınıflaması.....	6
Tablo 4.	SIR performans sınıflaması.....	6
Tablo 5.	RANO yanıt kriterleri.....	41
Tablo 6.	RTOG/EORTC santral sinir sistemi toksisite skorlaması.....	41
Tablo 7.	Hasta grubu özellikleri	46
Tablo 8.	Metastaz grubu özellikleri.....	50
Tablo 9.	Metastaz grubu tedavi özellikleri	53
Tablo 10.	SRS/SRT sonrası progresyon özellikleri.....	55
Tablo 11.	SRS/SRT sonrası sağ kalım ve takip süreleri.....	55
Tablo 12.	SRS/SRT sonrası radyonekroz özellikleri.....	57
Tablo 13.	Demografik ve SRS/SRT tedavi özellikleri ile radyonekroz durumları arasındaki ilişki	58
Tablo 14.	Metastaz özellikleri ve radyonekroz durumu arasındaki ilişki.....	60
Tablo 15.	Fraksiyonasyon ile radyonekroz arasındaki ilişki	61
Tablo 16.	Metastazların beyin lob yerleşimleri ile beyin dozları arasındaki ilişki..	64
Tablo 17.	Semptomatik ve asemptomatik radyonekroz ile beyin dozları arasındaki ilişki.....	65
Tablo 18.	Radyonekroz durumuna etki eden faktörlerin karşılaştırılması	66
Tablo 19.	Stereotaktik radyoterapi ve radyonekroz çalışmaları	73

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kanser ve metastaz oluşum süreçleri	3
Şekil 2.	Beyin metastazı BT görüntüsü	8
Şekil 3.	Beyin metastazı MRG	9
Şekil 4.	Beyin metastazı MR-DAG görüntüsü	10
Şekil 5.	Beyin metastazı MR-P görüntüsü	11
Şekil 6.	Beyin metastazı MR-S görüntüsü	12
Şekil 7.	Cyberknife cihazı ve tedavide kullanılan konlar	20
Şekil 8.	Baş sabitleme yastığı	21
Şekil 9.	Baş sabitleme maskesi	21
Şekil 10.	Simülasyon BT	21
Şekil 11.	MR-füzyon ve konturlama	22
Şekil 12.	Planlama	23
Şekil 13.	Tedavi ve tedavi takip	26
Şekil 14.	Radyonekroz oluşum teorileri	28
Şekil 15.	Radyonekroz patofizyolojisi	30
Şekil 16.	Radyonekroz patoloji örnekleri	31
Şekil 17.	Radyonekroz MRG görüntüsü	33
Şekil 18.	Radyonekroz MR-DAG ve ADC görüntüleri	33
Şekil 19.	Radyonekroz MR-P görüntüsü	34
Şekil 20.	Radyonekroz MR-S görüntüsü	35
Şekil 21.	Radyonekroz insidansı ve semptom oranı	56
Şekil 22.	RT öncesi MRG	77
Şekil 23.	RT planlama görüntüsü	77
Şekil 24.	RT sonrası 3. ay kontrol MRG	78

Şekil 25.	RT Sonrası 12. ay kontrol MRG	78
Şekil 26.	RT sonrası 18. ay kontrol MRG	78
Şekil 27.	RT sonrası 36. ay kontrol MRG	78
Şekil 28.	RT öncesi MRG	79
Şekil 29.	RT planlama görüntüsü	79
Şekil 30.	RT sonrası görüntü 3. ay kontrol MRG	80
Şekil 31.	RT sonrası görüntü 6. ay kontrol MRG	80
Şekil 32.	RT sonrası 12. ay kontrol MRG	80
Şekil 33.	RT sonrası MR-Spektroskopisi	80
Şekil 34.	Patoloji görüntüsü	81
Şekil 35.	RT öncesi MRG	82
Şekil 36.	RT planlama görüntüsü	82
Şekil 37.	RT sonrası 3. ay kontrol MRG	82
Şekil 38.	RTsonrası 6. ay kontrol MRG	82
Şekil 39.	RTsonrası 10. ay kontrol MRG	83
Şekil 40.	RT sonrası 12. ay kontrol MRG	83
Şekil 41.	RT sonrası MR-Spektroskopisi	83
Şekil 42.	Patoloji görüntüsü	83

ÖZET

STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VEYA STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ UYGULANAN BEYİN METASTAZLARINDA RADYONEKROZ GELİŞMESİNE NEDEN OLAN FAKTÖRLER

AMAÇ: Stereotaktik Radyocerrahi (SRS) veya Stereotaktik Radyoterapi (SRT) uygulanan beyin metastazlarında radyonekroz (RN) insidansı, gelişme zamanı ve RN'yi predikte eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Kliniğimizde >18 yaş, sistemik hastalığı hızla progrese olmayan ve leptomeningeal tutulumu olmayan sadece SRS/SRT uygulanan 144 hastanın beyin metastazı retrospektif olarak analiz edildi. Dışlama ve dahil edilme kriterlerine uyan hastaların demografik, SRS/SRT özellikleri, Beyin- GTV (V8-21) volümetrik dozlarının RN ile olan ilişkileri incelendi. RN tanısı patolojik veya radyolojik olarak MRG, MR-DAG, MR-P, MR-S ile konuldu. Veriler; Ki kare testi, bağımsız örneklem t testi, lojistik regresyon analizi ve Kaplan Meier testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: 2010-2020 yılları arasında sadece SRS/SRT uygulanmış 144 hastanın 245 beyin metastazı incelendi. RN'nin; hastaların %23,6'sında, metastazların ise %18,4'ünde geliştiği tespit edildi. Metastazlardaki semptomatik RN oranı %3,3 iken; asemptomatik RN oranı %15,1 idi. RN oranı, SRS ve SRT gruplarında benzerdi (%18,3 vs %18,5). Radyonekroz gelişme süresi ortalama 22,8 ay (2,5-39,5) olup; yaşayan hastalarda 6, 12, 18, 24 aylık RN gelişme oranları sırasıyla; %16,8, %41,4, %52,9, %66 idi. SIR >5,72 (p:0,014), GPA >2,06 (p:0,004), RPA I (p:0,009), meme kanseri primeri (p:0,002), oksipital lob (p:0,039) ve supratentoriyal (p:0,039) yerleşim RN'yi predikte eden faktörlerdendi. Beyin dozları (beyin-GTV: 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21Gy), hedef volüm (PTV), fraksiyonasyon, doz, CI, HI ile RN arasında ilişkili bulunmadı (p>0,05). Sadece asemptomatik RN için V21 prediktif faktör olarak bulundu (p:0,02).

SONUÇ: SRS sonrası önemli bir yan etki olan RN, azımsanmayacak sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Takip süresi arttıkça RN insidansı da artmaktadır. RN gelişimi ile en ilişkili olan faktörler; SIR ve supratentoriyal yerleşim olarak bulundu. SIR ölçümündeki 1 birimlik artışın 1,3 kat, supratentorial yerleşimin ise infratentoriale göre 2,98 kat RN riskini artırdığı saptandı. Beyin-GTV V8-21 ile RN arasında ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Beyin metastazı, radyonekroz, radyasyon nekrozu, stereotaktik radyocerrahi, stereotaktik radyoterapi

ABSTRACT

EVALUATION OF BRAIN RADIONECROSIS INDUCING FACTORS AFTER STEREOTACTIC RADIOSURGERY OR RADIOTHERAPY

AIM: To investigate the incidence of radionecrosis (RN), development time and factors predicting RN in brain metastases with Stereotactic Radiosurgery (SRS) or Stereotactic Radiotherapy (SRT)

METHODS: Brain metastases of 144 patients above 18 years, without rapid progression of systemic disease and leptomeningeal involvement who underwent only SRS/SRT for brain metastases were analyzed retrospectively. The effects of patient demographics, SRS/SRT characteristics, volumes of brain-GTV (V8-21) on the development of RN were analyzed in patients with inclusion and exclusion criteria. RN was verified by pathology and or MRI, MR-DWI, MR-P and MR-S. Data were analyzed using the Chi-square test, independent Sample t-test, Logistic regression analysis and Kaplan Meier test.

RESULTS: Between 2010 and 2020, 245 brain metastases of 144 patients who received only SRS/SRT were analyzed. RN was detected in 23,6% of patients and 18.4% of metastases. Symptomatic RN was present in 3.3% of metastases; asymptomatic RN was present in 15.1%. RN rate was similar in SRS and SRT groups (18.3% vs 18.5%). The mean time to RN occurrence was 22,8 months (2.5-39.5). RN development rates of 6, 12, 18, 24 months were 16.8%, 41.4%, 52.9%, 66% respectively. RN predicting factors were SIR >5,72 (p:0.014), GPA >2,06 (p:0.004), RPA I (p:0.009), breast cancer origin (p:0.002), occipital lobe (p:0.039) and supratentorial (p:0.039) localization. Brain doses (brain-GTV; 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21Gy), target volume (PTV), fraction and dose, CI, HI was not predictive with the development of RN (p>0,05). V21 only was associated with occurrence of asymptomatic RN (p:0,02).

CONCLUSION: RN, a major side effect after SRS, is still too common to be ignored. The occurrence of RN increased as follow-up period increases. The factors most associated with the development of RN was found as SIR and supratentorial localization. It was determined that 1 unit increase in SIR measurement increased the risk of RN 1.3 times and supratentorial location 2.98 times compared to infratentorial. We could not relationship between the volumes of brain-GTV (V8-21) and RN.

Keywords: Brain metastasis, radionecrosis, radiation necrosis, stereotactic radiosurgery, stereotactic radiotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İntrakranial bölge dışındaki organlardan kaynaklanan malign tümörler; hematojen ya da komşuluk yoluyla beyin parankiminde sıklıkla metastaz oluşturabilmektedir (1). Beyin metastazları (BM) malignitelerin ilk prezentasyonu şeklinde olabileceği gibi, hastalığın herhangi bir evresinde de ortaya çıkabilmektedir. BM, kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1,2). Son yıllarda multimodal tedavilerle primer hastalığın kontrolü daha iyi sağlanabilmekte ve sağkalım artmaktadır. Sağkalımın artmasıyla ve gelişen görüntüleme yöntemleri ile beyin metastazları daha fazla tespit edilmektedir (3,4). Günümüzde beyin metastazlarının tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve destek tedaviler tek başına ya da bunların kombinasyonları yer almaktadır. Genel olarak semptomatik, büyük ve uygun lokalizasyonlu vakalarda cerrahi rezeksiyon uygulanırken; cerrahi için uygun olmayan (bazal ganglion, beyin sapı gibi) lokalizasyonlarda, leptomeningeal yayılımı olmayan ve lezyon sayısı uygun olan vakalarda (1-10) ise stereotaktik radyocerrahi/stereotaktik radyoterapi (SRS/SRT) tercih edilmektedir (3-8).

SRS ilk 1951 yılında İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından tanımlanmış olup, 1967 yılında ilk hasta tedavi edilmiştir (9). Daha sonraki yıllarda tüm dünya genelinde beyin metastazları başta olmak üzere birçok benign hastalığın tedavisinde de yaygın olarak kullanılmıştır. Stereotaktik radyocerrahide tümöre yüksek dozda radyasyon uygulanarak lokal kontrol arttırılırken aynı zamanda çevre yapılarda ise hızlı doz düşüşü sağlanarak sağlam dokuları klasik radyoterapiye göre daha iyi korumak hedeflenmektedir (10). Beyin metastazlarına uygulanan SRS sonrası erken ve geç dönemde çeşitli yan etkiler görülmektedir. En önemli geç dönem yan etkilerden biri de radyonekrozdur (RN) (11-14).

RN'nin radyasyon uygulanan bölgede vasküler yapıların etkilenmesi ve glial hücrelerin hasarlanması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Beyin metastazı nedeniyle radyoterapi uygulanan bütün vakalara görüntüleme yapılamadığından ve hastaların bir kısmı da erken dönemde eksitus olduklarından dolayı RN insidansını tam olarak tespit etmek çok zordur. Ortalama %3-50 arasında görüldüğü bildirilmektedir (15-17). RN konusunda diğer önemli bir nokta ise;

histopatoloji dışında elimizde görüntüleme yöntemleri ile tanı konulmasındaki zorluklardır. Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), manyetik rezonans spektroskopi (MR-S), manyetik rezonans perfüzyon (MR-P) ve Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) RN tanısında sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir (18-23). RN, görüntülemeye özellikle tümör progresyonu ile karışabilmekte ve kesin tanı histopatolojik verifikasyonla konulabilmektedir. RN genellikle asemptomatiktir. Semptomatik vakalar ise beyin ödemi ve bası bulguları ile karşımıza çıkabilmekte ve hasta yönetimini zorlaştırabilmektedir. Asemptomatik vakalar takip edilirken, semptomatik vakalarda ise cerrahi, bevacizumab, kortikosteroidler, antikoagülan-antiagreganlar, hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂) ve laser interstisyel termal tedavi (LITT) önerilmektedir (18,24-29). RN oluşumu şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; cinsiyet, ek hastalık varlığı, performans durumu, tümörün çapı, lokalizasyonu, önceki beyin tedavisi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi öyküsü, SRS/SRT konformite indeksi (CI), homojenite indeksi (HI), SRS/SRT dozu ve fraksiyonu, SRS/SRT uygulanan tümör volümü, normal beyin dokusunun volümetrik olarak aldığı dozlar (8,10,12,14,16,18,21 Gray alan normal beyin dozları) gibi birçok faktör ile ilişkili bulunmuştur (15,16,30).

Günümüzde yeni ajan ve kemoterapötikler ile sağkalımın ve SRS/SRT ile de beyin kontrolünün artması, hastalarda yaşam kalitesinin korunması ve daha sık olarak karşılaştığımız radyoterapinin geç dönem yan etkilerinin önemini ve azaltılmasını ön plana çıkarmıştır (3,4).

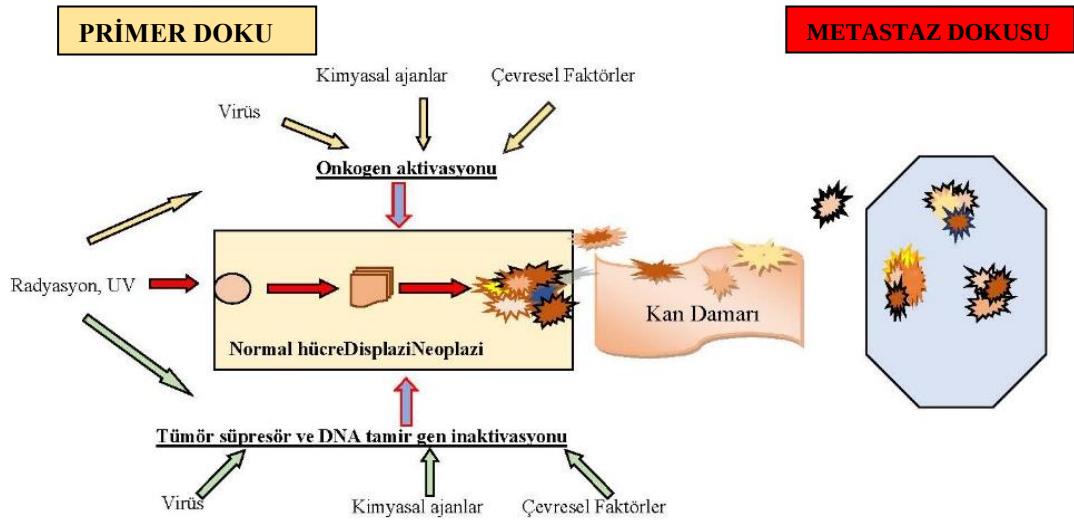
Çalışmamızda; merkezimizde sadece SRS/SRT uygulanan farklı primerli beyin metastazlarında tedavi sonrası gelişen RN insidansı ve gelişimine neden olan faktörler retrospektif olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEYİN METASTAZLARI

Vücudumuzdaki hücreler denetleyici mekanizmaların kontrolünde düzenli bir şekilde çoğalırken; diğer taraftan da görevlerini tamamlamış hücreler vücuttan uzaklaştırılmaktadır (31). Çevresel etkiler, virüsler, radyasyon vb. faktörler DNA ve kromozomlarda çeşitli kırıklara, tamir mekanizmalarında bozulmalara yol açarak hücre tarafından kontrol edilemeyen çoğalmalara yol açmaktadır. Sonuçta normalde olmayan, sürekli bölünen ve bölünmesi kontrol edilemeyen tümöral doku ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan bu anormal doku, yanındaki sağlam dokulara (invazyon) ve uzak dokulara (metastaz) yayılma eğilimindedir (**Şekil 1**) (1,2,31).

Metastaz; vücudun belirli bir organında gelişen malign tümöre ait hücrelerin orjin aldığı dokudan anjiogenez, invazyon, migrasyon-motilite, ekstrasvazyon ve proliferasyon gibi birbirleriyle ilişkili bir dizi kompleks ve çok basamaklı olaylar zinciri ile hematogen, lenfatik, beyin omurilik sıvısı veya komşuluk yoluyla bulunduğu bölgeden farklı bölgeye ulaşması ve burada çoğalmasına verilen isimdir (2,31).



Şekil 1. Kanser ve metastaz oluşum süreçleri (1,2,31)

BM, beyin dışındaki malignitelerin hematojen veya komşuluk yoluyla beyin parankime ulaşmasıyla oluşmakta ve kanserli hastalarda morbidite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır (2).

2.2. BEYİN METASTAZLARININ İNSİDANSI

BM, erişkinlerde en sık görülen intrakraniyal malign tümörlerdir (2,32). Beyin parankiminin kendi primer tümörlerinden yaklaşık olarak 10 kat daha fazla görülmektedir (32,33). Malign tümörlü hastalarda yaşamları boyunca %20-40 oranında BM tespit edilmektedir (33). Başta akciğer kanserleri (%50) olmak üzere, meme (%15-20), melanom (%5-10), böbrek (%7), kolon (%4-6) ve daha az sıklıkla da farklı primerlerden BM gelişmektedir (34,35). Metastazlar beynin herhangi bir yerinde olmakla beraber sıklıkla arteriyel sulama alanlarının kesişme alanlarındaki (watershed area) gri-beyaz cevher bileşkesinde subkortikal alanda yerleşmektedirler. BM'lerin %85'i serebral hemisferlerde, %10-15'i serebellumda ve %1-3'ü beyin sapında görülmektedir. En sık parietal bölgede, ikinci sıklıkta ise frontal bölgede gözlenmektedir. Tek veya multipl olmakla beraber, hastaların %75'inde multipl metastazlar görülmektedir (34).

2.3. BEYİN METASTAZLARININ PREZENTASYONU

BM'ler semptom vermeden insidental olarak beyin MRG'lerde veya otopsi serilerinde gözlenebilirler. Bazı hastalarda ise çeşitli nörolojik semptomlara yol açmaktadırlar. Semptomlar genellikle tümörün veya tümör etrafındaki ödemin beyin parankimine basısı sonucu oluşmaktadır. Hastalarda baş ağrısı (%49), bilişsel bozukluk (%32), fokal defisit (%30), nöbet (%18), konuşma güçlüğü (%12), görme bozukluğu (%6) ve duyu bozukluğu (%6) dahil olmak üzere çeşitli semptomlar görülebilmektedir (35).

2.4. BEYİN METASTAZLARINDA PROGNOTİK FAKTÖRLER

Tedavi uygulanmayan BM'li hastaların birçoğunda yaşam beklentisi 1 ile 6 ay arasındadır (35). Ancak histolojik alt tip ve hastaların prognostik faktörlerine göre uygulanan kemoterapi, immünoterapi ve radyoterapiyle beraber yaşam beklentisi de artmaktadır. Sık kullanılan prognostik faktörlerden olan Karnofsky performans

skorunda (KPS) (**Tablo 1**) hastalar fiziksel aktivite ve nörolojik semptomlarına göre 0 ile 100 arasında puanlandırılmaktadır (36). Diğer skorlama sistemi olan Recursive Partitioning Analysis'da (RPA) ise; KPS, yaş, ekstrakraniyal metastaz varlığı ve primer tümör durumuna göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır (**Tablo2**) (37). Radiation Therapy Oncology Group (Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu - RTOG) yaptığı çalışmada RPA I'de ortalama sağkalım 7,1 ay, RPA II'de 4,2 ay ve RPA III' te ise 3,2 ay olarak raporlanmıştır (37). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda farklı primer kanser türlerinde prognoz farklı olduğu için yeni prognostik skalaların arayışına girilmiştir. Bunlardan bir tanesi Graded Prognostic Assessment (GPA) (**Tablo 3**) olup hastalar; KPS, yaş, ekstrakraniyal metastaz varlığı ve beyin metastazlarının sayısına göre kategorize edilmiştir. Gruplara göre ortalama sağkalımlar öngörülerek uygun tedavi protokolleri belirlenebilmektedir (38). Ayrıca özellikle radyocerrahi uygulanan beyin metastazlarında kullanılan Score Index of Radiosurgery (SIR) (**Tablo 4**) skorunda ise hastanın KPS, yaş, beyin metastazı tanısı sırasındaki sistemik hastalık durumu, beyin metastazı sayısı ve diğer prognostik skorlarda kullanılmayan en büyük beyin metastazı volümü kullanılmıştır (38,39). Bunlar dışında da molekül alt tip ve çeşitli faktörlerin durumuna göre hastalığa özgü performansı değerlendiren Disease-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) oluşturulmuştur (40).

Tablo 1. Karnofsky performans durumu sınıflaması (36)

Skor	Performans Durumu
100	Normal, yakınması yok, semptom yok.
90	Normal aktivitelerini yapabiliyor, hastalığa ait minör semptomlar ve bulgular var.
80	Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığa ait semptom ve bulgu var.
70	Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz.
60	Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir.
50	Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir.
40	Özel bakım ve yardım gerekir.
30	Hastane bakımı gerektirecek şekilde sakat fakat ölüm riski yoktur.
20	Hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır.
10	Ölmek üzere.
0	Ölü.

Tablo 2. RTOG'ye göre Recursive Partitioning Analysis (RPA) sınıflaması (37)

RPA sınıf I KPS $\geq$ 70, yaş < 65, Primer kontrolde, Ekstrakranial metastaz yok
RPA sınıf II Sınıf I ve III'e girmeyen tüm durumlar
RPA sınıf III KPS < 70

Tablo 3. Graded Prognostic Assessment (GPA) performans sınıflaması (38)

Prognostik Faktörler	SKOR		
	0	0,5	1.0
Yaş	$\geq$ 60	50-59	50
KPS	< 70	70-80	90-100
BM sayısı	>3	2-3	1
Ekstrakranial metastaz	Var	-	Yok

Tablo 4. SIR performans sınıflaması (38,39)

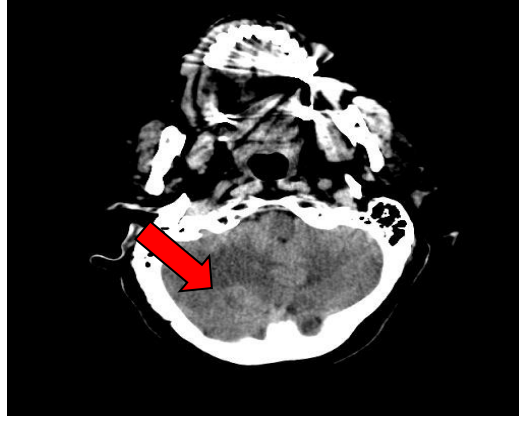
Prognostik Faktörler	SKOR		
	0	1	2
Yaş	$\geq$ 60	51-59	$\leq$ 50
KPS	$\leq$ 50	50-70	>70
Sistemik Hastalık Durumu	Parsiyel Yanıtlı	Parsiyel Yanıtlı/ Stabil Hastalık	Tam yanıt
En Büyük lezyon Volümü (cm ³)	>13	5-13	<5
BM sayısı	>3	2-3	1

2.5. BEYİN METASTAZLARINDA TANI VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Beyin metastazlarının kesin tanı yöntemi histopatolojik inceleme olmakla beraber günümüzde non-invaziv yöntemlerle de yüksek duyarlılıkla tanı konulabilmektedir.

2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT; X-ışını ile incelenen vücut bölgesinin kesitsel görüntüsünü elde etmek için kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemidir. Röntgen cihazının aksine hareketli bir halka (gantry) üzerine monte edilmiş X ışını tüpü ve tam karşısında da dedektörler bulunmaktadır. Gantry sürekli ve belli hızda dönerken hastaya X ışını gönderilmektedir. Hastaya verilen X-ışınları geçtiği dokuların yoğunluğuna göre zayıflayarak dedektörlere ulaşmaktadır. Dedektörler tarafından X-ışınlarının zayıflama derecesi saptanıp, elde edilen sinyaller bilgisayarlara aktarılmaktadır. Bilgisayarlara aktarılan sinyaller digital çeviriciler ile kesitsel görüntülere dönüştürülmektedir. Kontrastlı ve kontrastsız elde edilen görüntüler birçok hastalık tanısında kullanılabilmektedir. BM'ler; kontrastsız BT'de izodens, hipodens veya hiperdens olabilirler. Ancak kontrastsız BT'de genellikle beyaz cevher ödemi mevcut olup kitle ayırt edilememektedir. Kontrast enjeksiyonu sonrası BM'ler değişken miktarlarda kontrast tutulumu göstermektedir. Kontrast tutulumu yoğun, noktasal, nodüler veya halkasal (rim) tarzda olabilir. Bilinen kanser tanısı olan veya olmayan ve akut nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda acil müdahale gerektiren kanama, herniasyon, enfeksiyon ve hidrosefali ayırıcı tanısında BT yardımcı olabilmektedir (**Şekil 2**) (34,41,42).



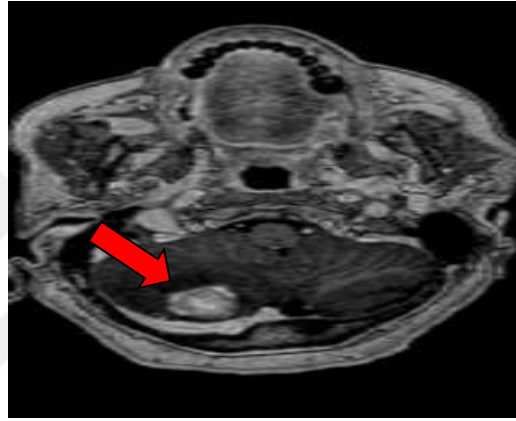
Şekil 2. Beyin metastazı BT görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)
Kontrastlı aksiyal kesit BT görüntüsü: sağ serebellar hemisferde yerleşimli (ok) hafif heterojen kontrastlanan, çevresinde hipodens ödem alanı olan meme kanseri metastazı olgusu

2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG’de; BT’de kullanılan X-ışını yerine radyofrekans (RF) dalgaları kullanılarak görüntü elde edilmektedir. Normalde vücudumuzda protonlar yani hidrojen (H^+) iyonları kendi eksenlerinde spin (titreşim) hareketi yapmaktadır. MRG ile görüntü alınacak bölgeye yüksek frekanslı RF dalgaları gönderilerek bir manyetik alan oluşturulmaktadır. Bu manyetik alandaki bazı protonlar RF dalgalarını soğurmakta bazıları ise yaymaktadır. Bu durum dokudaki H^+ iyonlarının yoğunluk, dağılım ve dizilişlerine göre değişiklik göstermektedir. Soğrulan ve yayılan dalgalar, işlem ve operatör bilgisayar sistemine aktarılmakta ve hastaya ait kesitsel görüntüler elde edilmektedir. MRG; hemen hemen vücudumuzun tüm bölümlerindeki ve özellikle yumuşak dokulardaki malign ve benign birçok hastalık teşhisinde kullanılmaktadır. Hem primer intrakranial hem de metastatik lezyonların esas görüntüleme yöntemidir. BM tanısında 1980’li yıllardan itibaren BT’nin yerini almış olup, sensitivitesi ve spesifitesi BT’den daha yüksektir (41). T1 ağırlıklı (T1A) sekanslarda BM’ler genellikle izo-hipointens olmakla birlikte hiperintense (hemorajik lezyonlar veya melanom metastazları) olabilirler. T2 ağırlıklı (T2A) sekanslarda ise lezyonlar genellikle hiperintense. Lezyon içi kanama ve melanin varlığında T2A sekanslarındaki görünüm değişebilmektedir. Müsinöz lezyonların T2A sinyalleri ise düşüktür. Periferik vazojenik ödem; tümör boyutu ile genellikle korele olup T2A’da yüksek sinyal verirken, T1A görüntülerde ise düşük sinyal

göstermektedir. T2-FLAIR sekanslarında; ventriküllerde ve beyni çevreleyen BOS' ta BOS ile ilişkili T2-hiperintensite baskılanarak tümöral ödem hiperintens olarak görülebilmektedir. Metastazlarda normal kan-beyin bariyeri bozulduğundan dolayı genellikle kontrast sonrası T1 görüntülerde yoğun kontrast tutma eğilimi görülmekte olup kontrastlanma homojen, noktasal veya halkasal olabilmektedir. Merkezinde nekroz olan tümörlerde sadece periferik kontrastlanma görülmektedir. Aynı zamanda MRG ile leptomeningeal ve dural yayılımlar da tespit edilebilmektedir. BM tanısında, tek başına konvansiyonel MRG kullanıldığında sensitivite %72,5 iken ileri MR uygulamalarıyla bu değer %93,3'e kadar çıkmaktadır (**Şekil 3**) (34,42,43).

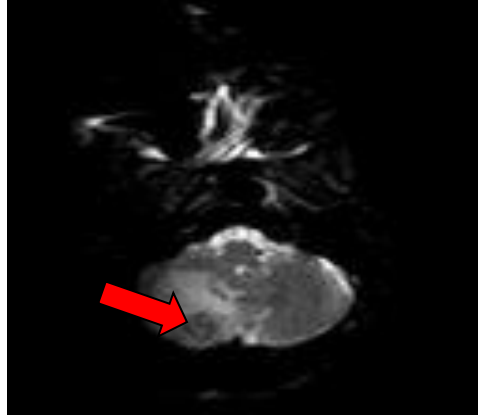


Şekil 3. Beyin metastazı MRG

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)
Kontrastlı T1A aksiyal kesit MR görüntüsü: sağ serebellar hemisferde yerleşimli (ok) heterojen, yoğun kontrastlı, periferik ödeme neden olan meme kanseri metastazı olgusu

2.5.3. Manyetik Rezonans - Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)

Su moleküllerinin termal enerjileri ile dokulardaki rastgele (Brownian) hareketlerinin mikroskopik olarak ölçüldüğü görüntüleme yöntemidir. Difüzyonun kantitatif değerlendirilmesi görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient-ADC) ile yapılmakta olup tümör selüleritesinin göstergesidir. Selüleritesi yüksek tümöral dokularda ekstraselüler alan daraldığı için su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlanır ve buna bağlı olarak bu dokularda selüleritenin miktarı ile orantılı şekilde DAG'da sinyal artarken ADC haritasında sinyal azalmaktadır (**Şekil 4**) (34,41,42).



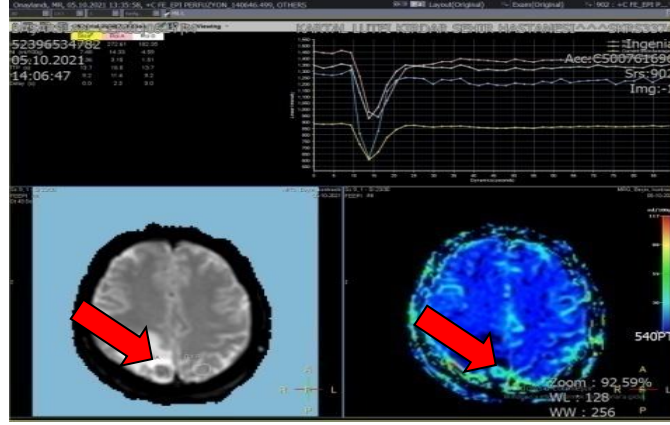
Şekil 4. Beyin metastazı MR-ADC görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

Aksiyal kesit MR-ADC görüntüsü: sağ serebellar hemisfer posteriorda (ok) santralinde difüzyon kısıtlılığı ile uyumlu hipointens görünüme neden olan meme kanseri metastazı olgusu

2.5.4. Manyetik Rezonans Perfüzyon (MR-P)

Non-invaziv olarak dokudaki mikroskopik düzeyde kanlanmayı; dolaylı olarak da neovaskülarizasyon derecesi ve anjiogenezisi göstermektedir. Bolus şekilde enjekte edilen kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Bulgular her doku için zaman intensite ve zaman-konsantrasyon eğrisine dönüştürülmektedir. Perfüzyon MRG’de; serebral kan volumü (CBV), kan akımı (CBF), geçiş zamanı (MTT) rölatif olarak ölçülmekte ve bölgesel kan volüm haritası çıkarılmaktadır. Karşı hemisferdeki rCBV ve metastatik bölgenin rCBV değerleri oranlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kranial metastazlarda perfüzyon artışına bağlı rCBV değeri $> 2,6$ olarak tespit edilmektedir. Yüksek dereceli gliomlarda neovaskülarizasyon daha fazla olduğundan dolayı peritümoral ödeminin rCBV değeri, metastazın peritümöral ödeminin rCBV değerinden anlamlı olarak yüksektir (Şekil 5) (34,42,43).



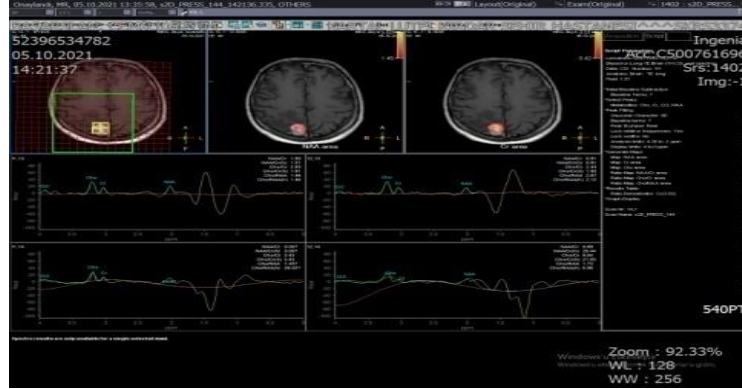
Şekil 5.Beyin metastazı MR-P görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

Aksiyal kesit MR-perfüzyon görüntüsü: sağ oksipital bölgede ( ok) karşı hemisfere göre rCBV ve perfüzyon artışına neden olan KHDAK metastazı olgusu

2.5.5. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MR-S)

Dokudaki biyokimyasal ve metabolik değişiklikler hakkında bilgi vermektedir. Beyin dokusunda nöronal bütünlüğün belirteci olarak N-Asetil Aspartat (NAA), hücre membran proliferasyonun ve mitotik aktivite göstergesi olan Kolin (Cho) ve beyin enerji metabolizma belirteci olan Kreatin (Cr) düzeyleri MR-S’de bakılan önemli parametrelerdendir. Ayrıca lipid, laktat, amino asit ve miyoinositol değerleride saptanabilmektedir. Genellikle malign tümörlerde NAA’da azalma veya silinme, Cho’da artma, Cr oranlarında azalma, Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında anormal artışlar görülmektedir. Tümör nekrozunda ise lipid ve laktat artışı ile beraber diğer metabolitlerde ise azalma izlenmektedir (Şekil 6) (34,42,43).



Şekil 6. Beyin metastazı MR-S görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

MR-spektroskopisi görüntüsü: sağ oksipital bölgede kitle tespit edilmesi üzerine çekilen MR-S’de NAA, Cr değerlerinde azalma ve Cho değerinde artışa neden olan KHDAK metastazı olgusu

2.6. BEYİN METASTAZLARINDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ

BM’li hastaların tedavisinde genel olarak; kortikosteroidler (KS), cerrahi, SRS/SRT, tüm beyin radyoterapisi (TBRT), kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve bunların kombinasyonları yer almaktadır. Tedavi seçiminde en önemli nokta hangi hastaya hangi tedavi seçeneğinin uygun olduğuna karar verilmesidir. BM’lerde lezyonun büyüklüğü, sayısı, lokalizasyonu, semptom varlığı, performans durumu, yaş, ek hastalık durumu, yaşam kalitesi, genel sağkalım beklentisi ve oluşabilecek toksisiteler tedavi yönteminin belirlenmesinde önemli faktörlerdendir (3,4).

2.6.1. Kortikosteroid

Semptomatik beyin metastazlı hastaların tedavisine KS ile başlanmalıdır. KS’ler intrakranial basıncı düşürerek, nörolojik fonksiyonlarda düzelme ve hızla (6-24 saat içinde) klinik iyileşme göstermektedir (5). Tedavisiz bırakılan hastalarda sağkalım 1 ay iken KS tedavisi ile sağkalım 2 aya kadar ulaşmaktadır (5). KS’ler aynı zamanda TBRT veya SRT’nin akut veya subakut yan etkilerini azaltmak amacıyla da kullanılabilir (44).

Rutin kullanımda en sık tercih edilen KS deksametazondur. Günde iki kez ve günlük 4-32 mg arasında kullanımı önerilmektedir. Asemptomatik hastaların steroidlere ihtiyacı yoktur. Bunun yanında genel durumu kötü (KPS <70), multipl metastatik hastalığı olan, cerrahi veya SRS/SRT yapılamayan hastalarda sadece

steroid verilmesiyle TBRT'yi karşılaştıran çalışmalarda nörokognisyon ve sağkalımda herhangi bir fark görülmediği tespit edildiğinden, kötü prognozlu bu hasta popülasyonunda sadece steroid tedavisi önerilmektedir (44,45).

2.6.2. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyonun öncelikli amacı semptomatik hastalarda başı bulgularının giderilmesi ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. İkinci amaç ise tümör kontrolüdür. Yapılan çalışmalarda cerrahi ile intrakranial hipertansiyon semptomlarında, nöbet sıklığında, fokal nörolojik defisitlerde ve steroid ihtiyacında hızlı bir düşüş olduğu görülmüştür (6,46).

İlk olarak 1971 yılında MacGee ve ark. akciğer karsinomlu hasta grubunda yaptıkları çalışmada; beyindeki soliter tek metastazın cerrahi rezeksiyonu ile yaşam kalitesinde ve sağkalımda iyileşme olduğunu raporlamışlardır (46). 1990'lı yıllarda ise Patcell ve ark. cerrahi ve sonrasında adjuvan TBRT'nin sadece radyoterapiye oranla daha uzun sağkalım (40 hafta vs 15 hafta $p<0.01$) ve daha az lokal rekürrens (%10 vs %46, $p<0.001$) görüldüğünü bildirmesiyle beraber beyin metastazlarında cerrahi uygulamanın önemi artmıştır (47). Fakat bu çalışmalarda cerrahi öncesi MRG yapılmamış ve radyoterapi kolundaki hastaların aktif sistemik hastalığı olan, performans durumu daha kötü olan hastalar olduğu yönünde eleştiriler yapılmıştır (6,46,47).

Yeni tanı almış sınırlı sayıda (1-3) metastazı olan, ≥ 3 cm (semptomatik veya asemptomatik), semptomatik posterior fossa lezyonlarında, nekrotik ve kistik görünümlü, lokalizasyon olarak uygun bölgede olan ve ödem veya kitle etkisi yapan beyin metastazlarında cerrahi rezeksiyon ön planda düşünülmelidir. Sistemik hastalık tam yanıtı, kontrol altında veya KPS ≥ 60 olan hastalarda sağkalımı uzatabileceğinden cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Aynı zamanda sistemik hastalığın aktif olduğu ve tedavi sürecinde olan veya melanom, renal karsinom, kolon karsinom gibi radyorezistan tümörlerde de cerrahi rezeksiyon ilk seçenek olabilmektedir (3,4,6).

Post-operatif dönemde 1 beyin metastazlı hastalarda 6 ile 12 ay içinde %50 – 60 oranında lokal nüks bildirilmiştir (47,48). Lokal nüksleri önlemek amacıyla

hastanın performans ve sağkalım beklentisine göre operasyon kavitesine, adjuvan TBRT veya SRS eklenebilmektedir (46). Adjuvan TBRT hem lokal hem de uzak beyin nüks oranını %50'den fazla azaltır ancak genel sağkalım avantajı sağlamazken hastalarda yorgunluk, saç dökülmesi, yaşam kalitesinde azalma ve nörobilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır (47).

TBRT'nin yan etkilerinden dolayı beyin metastazlarında adjuvan tedavi olarak SRS/SRT kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Cerrahi kavite veya kavitelere SRS/SRT uygunsa TBRT'ye tercih edilmektedir. Yapılan randomize çalışmalarla SRS'in nörobilişsel fonksiyonları daha iyi koruduğu ve sadece gözleme göre lokal kontrolün daha iyi olduğu bildirilmektedir. 2017 yılında yayınlanan metaanalizde post operatif kaviteye adjuvan SRS ile TBRT etkilerine bakılmıştır. 6 aylık takipte nörokognitif fonksiyonlarda TBRT kolunda %85, SRS kolunda ise %52'lik bozulma bildirilmiştir. Ancak genel sağkalımda anlamlı fark izlenmemiştir (12,2 vs 11,6 ay) (49,50,51).

2.6.3. Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavi

Kemoterapötik (KT) ajanların çoğu kan beyin bariyerini (KBB) yeterince geçemezler. KT'ye yanıt oranı intrakranial metastazların birçoğunda ekstrakranial tümörlere göre düşüktür. Bu nedenle intrakranial hastalıkta kullanımı sınırlıdır (52). Küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, germ hücreli tümörler ve lenfomalar gibi kemosensitif tümörlerle yapılan az hasta sayılı çalışmalarda bu hastalıkların beyin metastazlarının KT'ye daha hassas olduğu gösterilmiştir (47). Bu hasta-larda radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi tek başına radyoterapiye kıyasla yanıt oranını artırır ancak sağkalım avantajı sağlamaz (3,4,40).

Son yıllarda kullanımı giderek artan yeninesil tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) veya monoklonal antikorların KBB'ye geçişi KT'lerden daha fazla olduğundan dolayı BM'deki yanıt oranı daha fazladır (53). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan Epidermal büyüme faktörü reseptörüne (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaza (ALK), meme kanserinde kullanılan insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2'ye (HER-2) ve melanom tedavisinde kullanılan sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4'e (CTLA-4) karşı geliştirilen immünoterapi

ve hedefe yönelik tedavi kullanımının hem sistemik hastalığı kontrol altına aldığı hem de BM'li hastalarda kranial lezyonun progresyonunu önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3,4,54,55).

2.6.4. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), iyonizan radyasyonun tümörlü bölgeye doğrudan ya da dolaylı olarak uygulanmasını sağlayan tedavi tekniğidir. 8 Kasım 1895'te Alman fizikçi Wilhelm Conrad Röntgen'in X-ışınını bulması, 1896'da Fransız fizikçi Victor Despeignes ve 1897'de Avusturyalı radyolog Leopold Freund tarafından X-ışınlarının terapötik amaçlı kullanılması ile RT uygulamaları başlamıştır (56).

RT'deki amaç; hedefe yani tümöre kontrolü sağlayacak maksimum dozu verirken, etrafındaki sağlıklı doku ve kritik organları korumak için minimum dozu sağlayabilmektir. Uygulanan bölgeye ve yönteme göre çeşitli adlandırmaları mevcuttur. Eksternal RT; tedavi aygıtları aracılığıyla vücut dışından uygulanan yöntem iken internal RT ise vücut boşlukları ya da tümöre ya da tümöre yakın bölgeye geçici ya da kalıcı radyasyon kaynakları konularak uygulanan yöntemdir. Eksternal RT; verilen günlük doza, tedavide kullanılan görüntüleme yöntemlerine ve planlama sistemindeki uygulama özelliklerine göre 3-boyutlu konformal radyoterapi (3-BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (GKRT) veya stereotaktik radyoterapi şeklinde adlandırılmaktadır. İntrakranial lezyonlarda; 3-BKRT veya YART şeklinde TBRT ya da SRS/SRT uygulanmaktadır (3,4,56).

2.6.4.1. Tüm beyin radyoterapisi

TBRT 1950'li yıllardan itibaren beyin metastazlarında ana tedavi yöntemi olarak bilinmekte ve günümüzde çoklu beyin metastazlı hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (7). TBRT ile tümör boyutunda küçülme, nörolojik fonksiyonlarda ve semptomlarda iyileşme sağlanmaktadır. Genel sağkalım ortalama 3-6 ay artmakla beraber , %10-15'lik hasta popülasyonunda ise 1 yıl kadar artmaktadır (57,58).

TBRT; palyasyon amaçlı 20 Gray (Gy) ile 37,5 Gy dozunda 5 ile 15 fraksiyonda verilebilmektedir. Klinik pratikte 10 fraksiyonda (fx) 30 Gy ve 5 fx 20

Gy sıkça kullanılan şemalardır. 39 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde; farklı doz ve fraksiyonasyonların, standart fraksiyonasyonlara (10fx, 30 Gy ve 5 fx, 20 Gy) göre genel sağkalım, semptom kontrolü ve nörolojik fonksiyonları koruma açısından üstün olmadığı gösterilmiştir (3,4,7,59).

TBRT; yüksek intrakranial tümör yükü varlığında birincil tedavi yöntemi olmaya devam ederken, SRS veya cerrahi rezeksiyon için aday olan hastalarda TBRT'nin rolü günümüzde azalmıştır. Randomize çalışmalar; TBRT'nin intrakranial hastalık kontrol avantajı sağlamasına rağmen genel sağkalımı arttırmadığını göstermiştir (59,60,61,62).

TBRT'nin yan etkilere ve nörobilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olup, yaşam kalitesini düşürdüğü bilinmektedir (61,73). Bu nedenle SRS için uygun olan hastalarda TBRT ilk tedavi seçimi olarak geri plana itilmiştir. TBRT diğer lokal tedavi yöntemlerinden sonra salvaj amaçlı da etkin olarak kullanılabilir (57,58).

TBRT sonrasında hastalarda halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet, alopesi, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ve amnezi görülebilmektedir (59,61). Özellikle performans durumu iyi, sistemik tedavilerle hastalığı kontrolde ve genel sağkalımı artan hastalarda TBRT sonrası nörokognitif fonksiyonlar başta olmak üzere TBRT'nin yan etkilerinden korunma son yıllarda gündeme gelmiştir. Nörokognitif fonksiyonlar ile ilgili önemli merkezlerden olan hipokampusün korunması veya radyoprotektif olan memantin ile beraber TBRT yapılmasını araştıran RTOG 0614 ve RTOG 0933 çalışmalarında; kraniyal ışınlama sırasında hipokampusün korunmasının veya memantin kullanımının radyasyona bağlı nörobilişsel toksisiteyi azaltabileceği gösterilmiştir (59,63,64,65).

2.6.4.2. Stereotaktik beyin radyoterapisi

Stereotaksi; hedef lezyonun bilinen üç boyutlu bir referans sistemine göre lokalize edildiği prosedürdür (10). SRS; stereotaktik aparatlar kullanarak intrakranial lezyonları tek fraksiyonda tedavi etmeye yarayan radyoterapi yöntemidir. SRT ise SRS'nin fraksiyone şekilde uygulanmasına verilen addır. Ekstrakranial stereotaktik uygulamalar ise stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ya da stereotaktik ablatif

beden radyoterapi (SABR) olarak adlandırılmaktadır. Stereotaktik radyoterapi uygulamalarında çok sayıda ışın demeti değişik açılardan stereotaktik olarak hedeflenmiş bölgeye gönderilmektedir. Tedavi alanında istenilen çok yüksek dozlar görülürken, sağlıklı dokularda ise çok hızlı bir doz düşüşü gözlemlenmektedir. Bu sayede tümör kontrolü artarken aynı zamanda yakın sağlıklı dokularda çok iyi şekilde korunabilmektedir (9,10,66).

SRS; ilk 1951 yılında İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından Stockholm’de tanımlanmış olup; 1967 yılında ilk olarak trigeminal nevralji hastası X-ışını ile tedavi edilmiştir (9,66). 1968 yılında Leksell ve Borge Larsen ile Co-60 kaynağı kullanılarak Gamma Knife (GK) geliştirildi. 1980’li yıllardan itibaren ise linak tabanlı sistemler geliştirildi. Günümüzde stereotaktik radyoterapi; Gamma Knife, linak tabanlı sistemler (Novalis-BrainLab, Truebeam, Trilogy vb.), Cyberknife (robotik linak) sistemi, proton ve ağır yüklü parçacıklar ile genel olarak bir ile beş fraksiyonda uygulanabilmektedir. İlk olarak trigeminal nevralji hastasında uygulanan sterotaksi, daha sonraki yıllarda beyin metastazları başta olmak üzere meningiom, vestibüler schwannom, arteriovenöz ve kavernöz malformasyonlar, hipofiz adenomu, kordoma, glial tümör nüksü, epilepsi, küme baş ağrısı, parkinson hastalığı, hareket bozukluğu ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (9,10).

SRS, beyin metastazlarında sıkça kullanılan ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Lezyonun boyutuna, lokalizasyonuna, primer lezyonun histolojisine, daha önceden cerrahi veya radyoterapi uygulanıp uygulanmamasına bağlı olarak farklı doz ve fraksinasyon şemaları tercih edilmektedir (10,66). RTOG 9005 çalışması; tek solid lezyonlu, daha önceden ışınlanmış primer beyin tümörlerine ve beyin metastazlarına tek seferde uygulanacak maksimum SRS dozunu belirlemek için tasarlanmıştır. Sonuçlarını günümüzde de sıkça kullandığımız bu çalışmada ≤ 20 mm lezyonlarda 24 Gy, 21-30 mm olanlarda 18 Gy ve 31-40 mm’de ise 15 Gy uygulanmıştır. Daha büyük veya kritik sinir yapılarına yakın tümörlerde de toksisiteyi arttırmaksızın lokal kontrol için hipofraksiyone rejimlerin kullanılması önerilmiştir (67).

SRS ile 1 yıllık lokal kontrol oranları %70-90 olarak raporlanmıştır (68-71).

RTOG 9508 çalışmasında 1-3 beyin metastazlarında TBRT'ye SRS eklenmesi araştırılmış ve kombine tedavi kolunda lokal kontrol 6 ay daha fazla olduğu raporlanmıştır. Fakat genel sağkalımın TBRT ile SRS kolunda sadece tek metastazı olanlarda (6,5 vs 4,9 ay) arttığı görülmüştür. Ayrıca ikincil analizde ise SRS'nin TBRT'ye eklenmesinin 1-3 metastazlı ve iyi prognozlu hastalarda (GPA 3,5-4,0) önemli bir sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir (8).

EORTC 22952-26001 çalışmasında ise lokal tedavilere TBRT'nin gerekliliği araştırılmıştır. 1-3 metastazı olan ve performans skoru (PS) 0-2 olan 359 hastanın 199'una SRS ve 160'ına cerrahi uygulanmıştır. SRS kolunun 100'ü takip ve 99'u TBRT, cerrahi uygulanan hastaların ise 79'u takip ve 81'i ise TBRT kollarına ayrılmıştır. Genel sağkalım TBRT ve gözlem kollarında benzer bulunmuştur. Her iki kolda da TBRT; 2 yıllık hem lokal hem de uzak beyin nüksünü azaltmıştır. Bu çalışmayla sınırlı sayıda beyin metastazının SRS veya cerrahiden sonra adjuvan TBRT uygulanmasının, intrakraniyal relapsları ve nörolojik ölümleri azalttığı ancak fonksiyonel bağımsızlık süresini ve genel sağkalımı iyileştirmede başarısız olduğu gösterilmiştir (50).

Sahgal ve arkadaşları; 364 hastanın %51'ine tek başına SRS, %49'una ise SRS'ye TBRT eklenmesini araştırdıkları RTOG çalışmasında SRS'ye TBRT eklenmesinin tüm yaş gruplarında lokal kontrolü önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Ancak <50 yaş hastalarda adjuvan TBRT ile yeni beyin metastazı riskinde azalma olmaksızın, sağkalımın kötüleştiği saptanmıştır. >50 yaş hastalarda ise TBRT'nin yeni beyin metastazı riskini azaltmasına rağmen sağkalımı arttırmadığı bildirilmiştir. Tek metastazı olanlarda 2 ile 4 metastazı olanlara göre anlamlı derecede daha fazla sağkalım tespit edilmekle beraber daha düşük oranda uzak beyin nüksü geliştiği raporlanmıştır (72).

Masaaki Yamamoto ve arkadaşlarının sadece SRS uygulanan 1194 hastayla yaptıkları çalışmada genel sağkalım 1 tümörü olan 455 hastada ortalama 13,9 ay, 2-4 tümörü olan 531 hastada ortalama 8 ay ve 5-10 tümörü olan 208 hastada ise ortalama 10,8 ay olarak görülmüştür. SRS'ye bağlı yan etkiler ise 101 (%8) hastada meydana gelmiştir; 1 tümürlü 9 (%2) hastada, 2-4 tümürlü 13 (%2) hastada ve 5-10 tümürlü 6 (%3) hastada grade 3-4 toksisite geliştiği raporlanmıştır. Bu çalışma SRS'nin 10

metastaza kadar uygulanabileceğini ve genel sağkalımda metastaz sayısından ziyade tümör volümünün etkili olacağını göstermiştir. Ayrıca çoklu beyin metastazlarında da TBRT yerine SRS'nin tercih edilebileceğini düşündürmüştür (73) .

SRS ile 1 yıllık lokal kontrol oranları %70-90 olduğundan, non-invaziv ve ayakta uygulanabilirliğinden, ameliyattan daha uygun maliyetli olduğundan günümüzde uygun vakalarda cerrahiye oranla daha sık tercih edilmektedir (66,70,74).

SRS sonrasında %10-40 oranında toksisite oluşmaktadır (67,71). Erken toksisiteler genellikle ödeme bağlı olmakla beraber tedaviden sonraki 2 hafta içinde görülebilmektedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, önceden varolan nörolojik defisitlerin kötüleşmesi ve nöbetler gözlenmektedir. Semptomlar genellikle kendiliğinden veya KS ile kontrol altına alınabilmektedir. Geç komplikasyonlar ise kanama ve RN olup hastaların %3-50'sinde görülebilir. Geç komplikasyonlar, semptomsuz olabileceği gibi akut komplikasyonlardaki gibi semptomatik de olabilirler (8,67,71).

Çalışmamızdaki SRS ve SRT'nin konturlama, planlama ve tedavileri robotik linak sistemi içeren CK cihazında yapılmıştır.

2.6.4.2.1. Cyberknife cihazı ve tedavi planlaması

CK cihazı yaklaşık 20 yıl önce J. Adler ve ekibi tarafından bulunmuştur. 6 MV X-ışını kullanarak stereotaktik radyocerrahi uygulayan 6 kollu robotik bir lineer hızlandırıcıdır. Diğer radyocerrahi cihazlarına göre 2 önemli avantajı bulunmaktadır. Birincisi; sabitleme için hastanın kafatasına invaziv stereotaktik sabitleme çerçevesi kullanılmayıp sadece basit bir termoplastik maske kullanılmaktadır. İkincisi ise izomerkezli olmayan bir linak sistemini içermesidir. Ayrıca bu sistemde mikro MLC (çok yapraklı kolimatör - multileaf collimator ≤ 5 mm), 6 yönde hareketli robotik masa ve tedavi sırasında konumsal doğrulama sistemi bulunmaktadır. Lezyon boyutlarına göre uygun ışınlamayı yapabilmek için geliştirilen 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30, 35, 40, 50 ve 60 mm çaplarında 12 farklı kon bulunmaktadır (74). RT uygulanacak bölgeye göre çeşitli takip sistemleri mevcuttur. Kranial lezyonlar için 6D-Skull sistemi ve diğer lezyonlar için ek olarak fiducial, vertebra (X-sight Spine), akciğer (X-sight Lung) ve synchrony solunum takip sistemleri kullanılmaktadır. CK

ile beyin metastazları başta olmak üzere meningiom, vestibüler schwannom, arteriovenöz ve kavernöz malformasyonlar, hipofiz adenomu, kordoma, glial tümör nüksü gibi kranial lezyonlar, primer veya metastatik akciğer, karaciğer, sürrenal, pankreas tümörleri, metastatik kemik ve lenf nodu lezyonları SRS, SRT, SBRT şeklinde tedavi edilebilmektedir (**Şekil 7**) (9,67,75).



Şekil 7. Cyberknife cihazı ve tedavide kullanılan konlar

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Stereotaksi Bölümü)

Çalışmamızdaki SRS ve SRT'nin konturlama, planlama ve tedavileri CK cihazında yapılmıştır. Beyin metastazlarında SRS/SRT tedavi planlaması şöyle olmaktadır:

a) Simülasyon: Radyoterapi planlamasının ilk ve en önemli aşamasıdır. Hastanın tedavi şeklinin belirlenmesinden planlama BT'si çekimine kadar olan süreci içerir. İlk olarak immobilizasyon için, hastaların tüm tedavi süresi boyunca en rahat ettikleri pozisyon seçilir. Genellikle hastalar sırt üstü olacak şekilde baş altına yastık koyularak yatırılır (**Şekil 8**). Baş sabitlemesi için ayrıca kişiye özgü tek kullanımlık termoplastik maske eritilerek yüze ve başa uygun şekil verilir ve maskenin soğuyarak sertleşmesi beklenir (**Şekil 9**) (66,76,77).



Şekil 8. Baş sabitleme yastığı

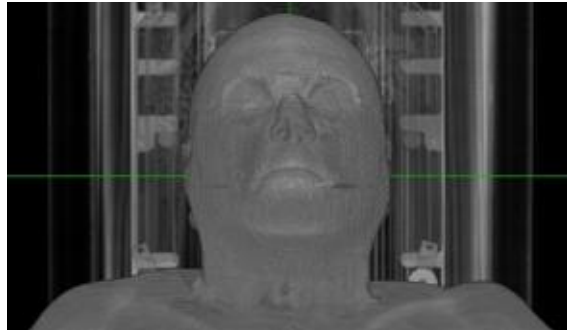
(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)



Şekil 9. Baş sabitleme maskesi

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

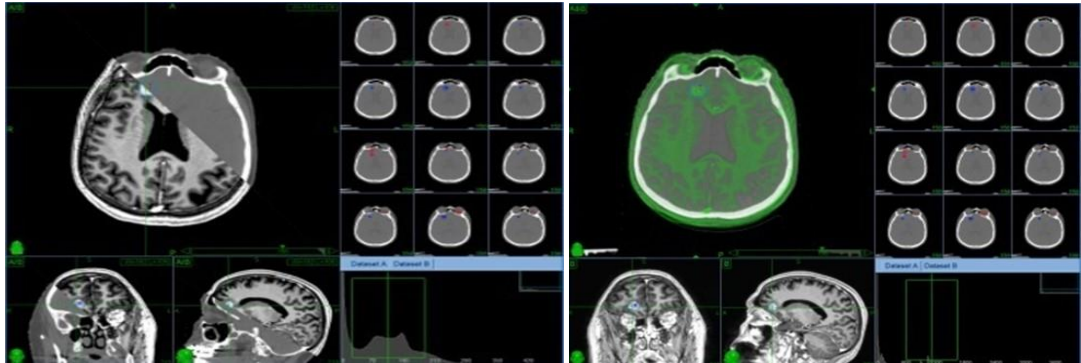
Maske yüzün şeklini aldıktan sonra verteksten torakal 1.-2. vertebraya kadar olan bölgeyi içerecek şekilde 1,25 mm kesitlerle planlama BT'si çekilir (**Şekil 10**). Daha sonra konturlama işlemi için planlama BT'si CK planlama sistemine aktarılır (66,76,77).



Şekil 10. Simülasyon BT

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

b) Konturlama: Planlama BT'si ve hastanın tedaviden en fazla 1 hafta önce çekilen 1 mm kesitli kontrastlı beyin MRG'si CK planlama sistemine aktarılır ve füzyon işlemi yapılır (**Şekil 11**). Füzyon (görüntü çakıştırma-image registration) işlemi hem kafatası kemikleri hem de beyin parankimi dikkate alınarak yapılır. Hedef volümler ve riskli organ volümleri International Commission on Radiation Units (ICRU) 50, 62 ve 83'te belirtildiği gibi Görüntülenebilir Tümör Volümü (GTV-Gross Tumor Volume), Planlanan Hedef Volüm (PTV-Planning Target Volume) ve Riskli Organlar (OAR-Organ at Risk) olarak konturlanır (66,76,78-80). GTV için T1 kontrastlı MRG'de gördüğümüz volüm konturlanır. Mikroskopik hastalığın yayılımı olarak kabul edilen klinik hedef volüm (CTV-Clinical Target Volume), SRS/SRT'de GTV'ye eşit olarak kabul edilmektedir. PTV ise ASTRO ve AAPM SRS/SRT verilerine göre GTV'ye 1-2 mm marjlar verilerek oluşturulur. OAR ve OAR'ye marj verilerek elde edilen Planlanan Riskli Organ Volüm (PRV-Planning Organ at Risk Volume) ise tüm hastalarda tüm beyni içermekte olup ayrıca metastazın bulunduğu lokalizasyona göre göz, lens, optik sinir, kiazma, optik yolak, hipofiz, beyin sapı, kohlea ve ciltten oluşmaktadır. Konturlaması tamamlanan vakalar, boyut ve riskli organ komşuluklarına göre RTOG 9005 verilerine uygun dozlar belirlenerek planlamaya verilir (**Şekil 11**) (51,52,70,81,82).

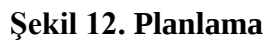


Şekil 11. MR-füzyon ve konturlama

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

c) Planlama: Hedef doku dozları ve kritik organ değerleri göz önünde bulundurularak sağlık fizikçileri tarafından planlanma yapılmaktadır. Tedavi planları MultiPlan® (Accuray, Inc.) planlama istasyonunda yapılır. CK sistemi; inverse (ters) planlama tekniği, izosentrik (izomerkezli) ve non-izosentrik (izomerkezli olmayan)

Planlama basamağında ilk olarak tümör hacmine en uygun kolimatör veya kolimatörler seçilir. Daha sonra maksimum ve minimum MU değerleri tedavi planlama sisteminde belirlenir. Bir sonraki aşamada tümör hacminde doz optimizasyonunun kontrolünü daha rahat yapabilmek için tümör etrafına simetrik şekilde kabuklar “sheller” oluşturulup, hedef doku dozları sisteme girilir. Maksimum doz değeri, hedef hacime verilmek istenen dozun %20-%30 fazlası olarak hesaplanır. Planlamadaki maksimum doz, minimum doz ve kritik organ dozları kontrol edilip, ışın açıları, alan sayıları ve ağırlıkları gibi parametreler değiştirilerek en uygun plan elde edilinceye kadar optimizasyona devam edilir. Optimum plan yapıldıktan sonra tümörü saran en uygun izodoz seçilerek verilmek istenen doza tanımlanır (**Şekil 12**) (66,80).



Yapılan planların değerlendirilmesi; ICRU-91 stereotaksi plan değerlendirme önerilerine göre yapılmaktadır (83). Buna göre doz dağılımı, PTV'nin minimum ve maksimum değerleri, sağlıklı doku tolerans dozları, 2-boyutlu ve 3-boyutlu izodoz yüzey görüntüleri ve doz volümhistogramı (DVH) değerlendirilir. PTV'yi en iyi saran izodoz eğrisi seçilir. Verdiğimiz doz PTV'nin en az % 95'ini kapsamalıdır. Planlama BT'sinin aksiyal, sagittal ve koronal kesitlerinde PTV'nin maksimum

minimum noktaları gözden geçirilmelidir. Maksimum doz reçete edilen dozun % 20-30'undan fazla olmamalıdır ve riskli organların üzerine düşmemesine dikkat edilmelidir. AAPM TASK Group 101 ve UK Consensus on Normal Tissue Dose Constraints for Stereotactic Radiotherapy'ye göre riskli organ dozları belirlenir. Riskli organların tüm kesitlerde aldığı maksimum, minimum ve hacimsel dozlara bakılır. Sıcak noktalar varsa mutlaka plan yeniden optimize edilip tekrar kontrol edilmelidir (81,82,83).

SRS tedavi kalitesini objektif olarak değerlendirmek için Konformite İndeksi (CI), yeni Konformite İndeksi (nCI), Homojenite İndeksi (HI) gibi plan kalite ölçütleri önerilmiştir (30,84). İlk olarak 1993'te RTOG tarafından tanımlanan CI; reçetelendirilen izodoz hacmin (PIV-prescription isodose volume) hedef hacme (TV-Target Volume) oranıdır. SRS planlamalarında istenilen ideal değer 1'dir. CI tanımlamasının bu şekilde yeterli olmadığına karar verilmiştir. Günümüzde en çok 2000 yılında Paddick tarafından geliştirilen formül kullanılmaktadır (84). Burada CI, reçetelendirilen dozun kapsadığı hedef hacmin karesinin (TV_{PIV} , Target volume covered by prescription isodose volume) hem TV'ye hemde PIV'a oranından elde edilir ve 1 olması istenir. ICRU-91 tarafından da bu değer kabul edilmektedir (83). Ayrıca tedavi plan değerlendirilmesinde 2001 yılında Nakamura tarafından geliştirilen, TV ve PIV çarpımının TV_{PIV} 'ın karesine oranından elde edilen New Conformity indeks de (nCI) kullanılmaktadır (28).

TV_{PIV}: Reçetelendirilen dozun kapsadığı hedef hacim (Target Volume Covered by Prescription Isodose Volume)

TV: Hedef hacim (Target Volume)

PIV: Reçetelendirilen izodoz hacmi (Prescription Isodose Volume)

MD: Hedefteki maksimum doz

PD: Reçetelendirilen Doz (Prescribed Dose)

CI_{RTOG}: PIV/TV

CI_{Paddick}: $(TV_{PIV})^2 / (TV \times PIV)$

nCI_{Nakamura}: $(TV \times PIV) / (TV_{PIV})^2$

Ayrıca RTOG tarafından farklı planları ve farklı tedavi tekniklerini karşılaştırmak üzere HI kavramı tanımlanmıştır (23). HI; hedef içerisindeki maksimum dozun (MD) PD'ye oranını ifade etmektedir. Planlamada < 2 olması istenir. Bu oran ne kadar küçük ve 1'e yakın ise hedef içerisindeki doz dağılımının o kadar homojen olduğunu gösterir. Metastazlarda daha çok homojenlikten ziyade heterojen planlar istenir.

HI: MD/ PD

Bir sonraki aşamada kabul edilen planların kalite kontrolü yapılır. Kalite kontrolünde tedavi planlama sistemi (TPS) tarafından hesaplanan doz dağılımı ile hasta üzerindeki doz dağılımının uygunluğuna bakılır. Hesaplamada dozimetrik ekipmanlar kullanılmaktadır. Dozimetrilerde doğruluk, hassaslık, doğrusallık, mekansal çözünürlük gibi var olması gereken bazı fiziksel özellikler mevcuttur. En çok kullanılan dozimetrlere; rando fantom, katı su fantomu, iyon odaları, termoluminesans dozimetri (TLD), OSLD ve diyot dedektörleridir. Planların kalite kontrolü tamamlandıktan sonra tedavi aşamasına geçilir (66).

d) Tedavi: Planı onaylanan hasta, tedavi günü CK tedavi masasına yatırılır. Her fraksiyonda hastaya özgü yapılan termoplastik maske takılarak baş sabitlemesi yapılır. İntrakranial yerleşimli tümörlerde CK'nin 6D-Skull izleme sistemi ile tedavi takibi yapılmaktadır. Bu sistemde hastanın kafasındaki kemik yapılar baz alınarak tümörün konumu belirlenmektedir. Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında X-ışını kullanılarak radyolojik görüntüler alınır ve bu görüntüler planlama BT'sindeki görüntülerle yani Digitally Reconstructed Radiographs (DRR) ile karşılaştırılır ve birbiri ile örtüşüyorsa ışınlamaya başlanır. Tedavi süresince tümör takip sistemi ile DRR ve canlı X-ray görüntü karşılaştırması yapılarak pozisyon değişiklikleri takip edilmekte ve gereklilik halinde düzeltilmektedir (**Şekil 13**) (66).



Şekil 13. Tedavi ve tedavi takip

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

2.7. RADYOTERAPİNİN İNTRAKRANİYAL ETKİLERİ VE YAN ETKİLERİN KLİNİK PREZENTASYONU

Radyasyonun santral sinir sistemindeki (SSS) etkileri; uygulanan doza, maruz kalınan süreye, doku hassasiyetine ve radyoterapinin uygulama şekline göre değişiklik göstermektedir. RT SSS'deki yan etkilerini vasküler ve glial (astrosit ve oligodendrogial) hücreler üzerinden oluşturmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında RT'ye bağlı SSS'de demiyelinizasyon, atrofi, nöronal apoptozis ve nekroz oluşumu gözlenmiştir. RT ile oluşan hasar lokal RT'de (brakiterapi, SRS) eksternal RT'ye (EBRT) göre daha fazla ortaya çıkmaktadır (56,80). RT ile lokal kontrolün artmasıyla beraber yaşam süreleri de uzamaktadır. Artan sağkalım ile beraber radyoterapinin yol açtığı yan etkilerin de görülme sıklığı artmaktadır. Genel olarak RT'nin SSS üzerindeki etkileri akut, subakut ve geç olmak üzere 3 dönemde incelenmektedir (11).

2.7.1. Akut Etki

RT uygulandıktan saatler sonra veya ilk birkaç hafta içerisinde meydana gelen ve geçici olan KBB bozulmasından dolayı oluşan etkilerdir. Klinikte hastalarda uyuşukluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve yeni veya progresif fokal defisitler görülmektedir (11-13).

2.7.2. Subakut Etki

RT uygulandıktan sonraki 1-6 ayda görülen ve akut etkiye göre daha uzun süreli olan geçici vasküler ve glial hücre hasarına bağlı oluşan etkilerdir. Halsizlik,

anoreksi, baş ağrısı, uyuklama, letarji, bilinç bulanıklığı, yeni veya progresif fokal defisitler görülmektedir (11-13).

2.7.3. Geç Etki

Genellikle geri dönüşümsüz olup, RT sonrası 6. aydan yıllar sonrasına kadar gelişebilmektedir. Geç etki, glial hücre hasarı ile demiyelinizasyona, vasküler hasarlanmaya ve RN'ye ve beyaz cevher hasarına neden olmaktadır. Hastalarda halsizlik, baş ağrısı, nöbet, sensoriyel ve motor defisit, konuşma bozukluğu, hafıza bozuklukları, apati, idrar-gaita inkontinansı, nörokognitif bozukluklar, psikomotor bozukluklar, ikincil kanserler, özellikle çocukluk yaş grubunda zeka ve öğrenme eksiklikleri, hormonal bozukluklar görülebilmektedir (11-14).

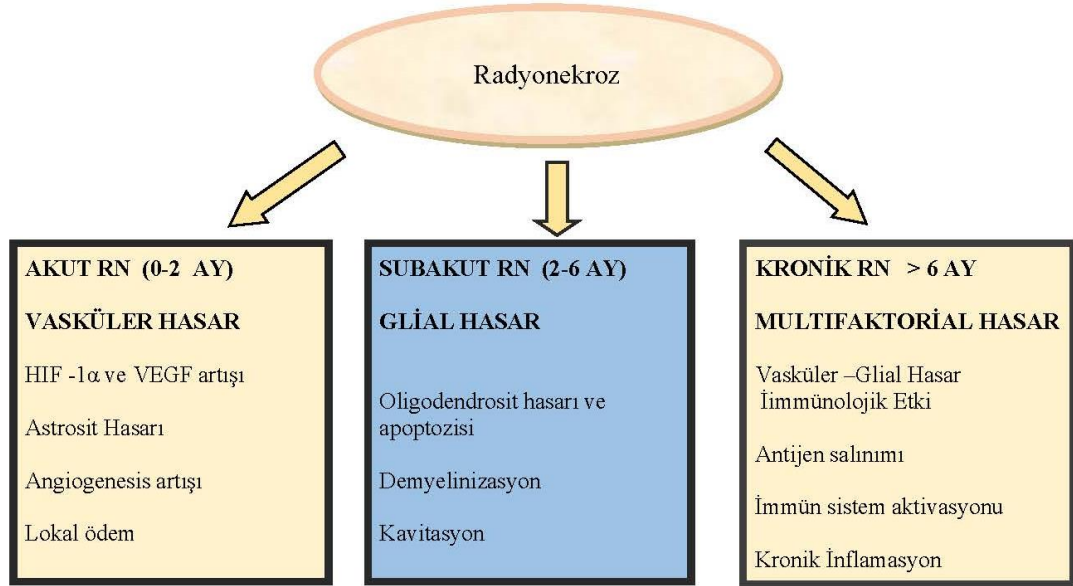
2.8. RADYONEKROZ

2.8.1. Radyonekroz Tanımı ve İnsidansı

RN ilk olarak 1930'larda Fischer ve Holfelder tarafından tanımlanmış olup radyoterapinin geç dönem yan etkisidir (18). RN hem klinik hem de radyolojik olarak tümör nüksü ile karışabilen ve kesin tanısı için patolojik incelemenin altın standart olduğu parankimal radyasyon hasarıdır. RN, intrakranial ya da nazofarenks kanseri gibi kranium dışı tümörlere uygulanan radyoterapiyi takiben izlenmekte olup özellikle stereotaktik radyocerrahi sonrası daha sık olarak görülebilmektedir. Patogenezinin temelinde, glial hücre ve mikrovasküler hasar sonucunda oluşan hipoksi yer almaktadır (15,16). RN gelişen hücrelerde histolojik olarak vasküler yapılarda hiyalinizasyon, fibrinoid nekroz, inflamasyon, endotelyal proliferasyon ve telenjiektazi görülür. Glial hücrelerde ise demiyelinizasyon ve gliosis tespit edilmektedir (16,20).

Asemptomatik vakaların analize dahil edilip edilmemesi, bazı hasta gruplarında uzun süreli radyolojik takibin yapılamamış olması nedeni ile RN insidansı değişkenlik göstermektedir. Ortalama RN insidansı %3-26 arasında bildirilmesi ile beraber, %50'lerde olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (15-17,85-87).

RN akut (0-2. ay), subakut (2-6.ay) ve kronik (>6. ay) olmak üzere 3 farklı dönemde olup, ortalama görülme zamanı SRS'den sonraki 6 ile 11. aylardır (Şekil 14) (16,17).



Şekil 14. Radyonekroz oluşum teorileri (15-17,21,85).

2.8.2. Radyonekroz Patofizyolojisi

RN oluşumu, temel olarak vasküler ve glial hasar teorileriyle açıklanmakla birlikte, toplamda 4 farklı mekanizmanın etkisi ile meydana geldiği çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil 15) (15,16).

2.8.2.1. Vasküler hasar teorisi

RT uygulandıktan sonraki ilk 2 ayda görülen değişikliklerdir. Sha ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında RT uygulandıktan 24 saat sonra KBB'nin yapısının bozulması ve kılcıl damar geçirgenliğinin artmasıyla ekstrasvasküler alana sızıntı sonucunda ödem geliştiğini bildirmişlerdir (85). RT sonrası kan damarlarının endotel hücrelerinde şişme, apoptozis, astrosit hipertrofisi ve damarların kaybıyla dokuda hipoksi oluşur. Hipoksi ile indüklenen Glukoz Transporter 5 (hGLUT-5), mikrogliaları aktifleyerek dokuda hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) düzeyini artırmaktadır. HIF-1 α , reaktif astrositlerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artışına neden olmaktadır. VEGF, patolojik neoangiogenezi

indükleyerek vasküler geçirgenliği artmış ve dokuyu yeteri kadar besleyemeyen anormal damarlar oluşumuna yol açar. Bu patolojik yapılaşmadan ekstrasvasküler alana sıvı sızması ile perilezyonel ödem, dokuda hipoksi ve iskemi gelişir. Erken dönemde infarkt görülürken, geç dönemde (>6 ay) ise nekroz ortaya çıkmaktadır (**Şekil 15**) (16,17,21).

2.8.2.2. Glial hücre teorisi

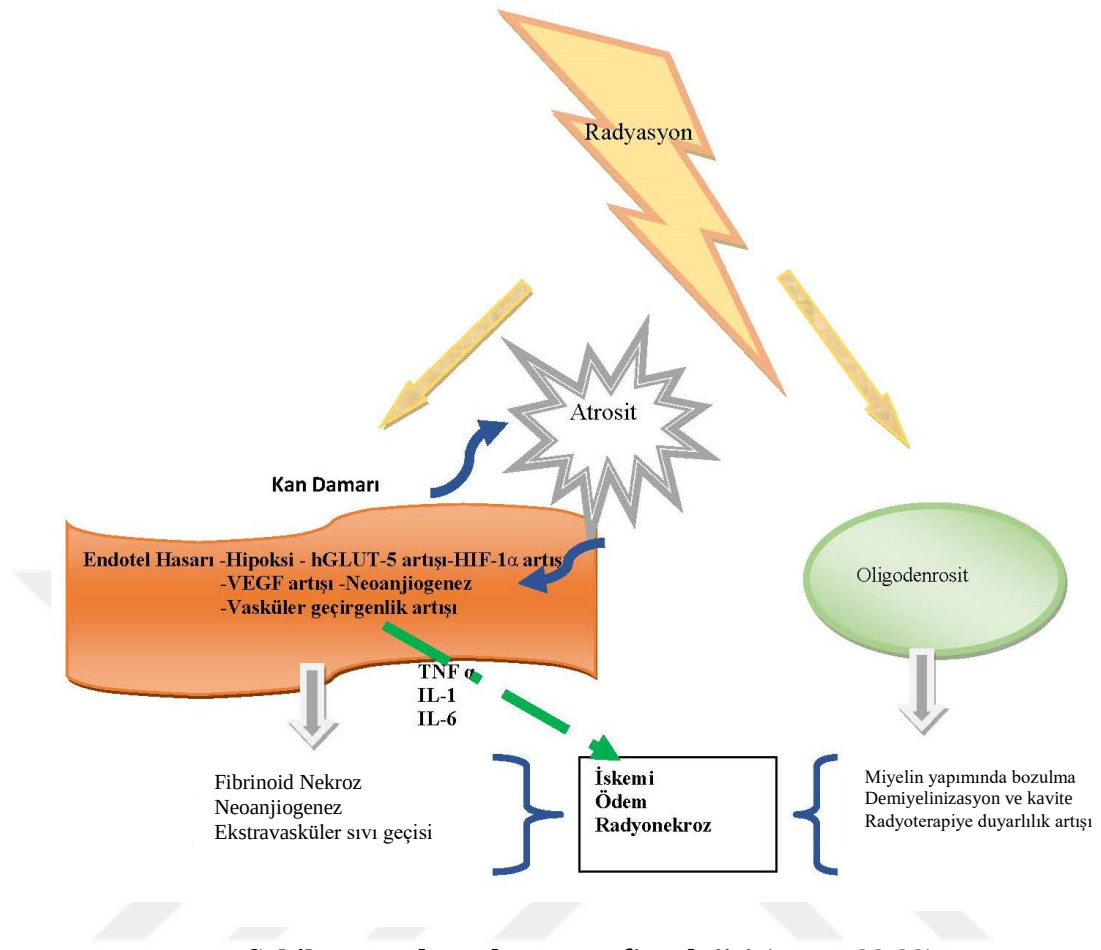
Zeman'ın 1962'de bildirdiği RN hipotezine göre radyasyon beyin parankiminde subakut dönemde (2-6 ay) ve geç dönemde (>6 ay) oligodendroglial hücrelerde hasara, disfonksiyona ve apoptoza neden olmaktadır. Bu hasar, oligodendroglial hücrelerin esas fonksiyonu olan miyelin yapımını engelleyerek SSS'deki nöronal hücrelerde demiyelinizasyona ve beyaz maddede kaviteye yol açmaktadır. Demiyelinize olan hücreler radyasyona karşı daha duyarlıdır. Vasküler hasar sonucu ortaya çıkan mediyatörler yeni oluşan bu demiyelinize glial hücrelerde hasar oluşturma ihtimalini artırır ve nekroz kaskadının hızlanmasına neden olur (**Şekil 15**) (15-18).

2.8.2.3. İmmünolojik cevap teorisi

Lambert tarafından 1959 yılında öne sürülen bu hipotezde ise RN'de ortaya çıkan patolojik değişiklikler hasara uğramış glial hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı oluşan immünolojik cevap ile ilişkilendirilmekte ve daha çok kronik dönemde (>6. ay) meydana geldiği düşünülmektedir. Vasküler hasar sonucu ortaya çıkan HIF-1 α ve VEGF aracılığıyla C-X-C kemokin 12 ve C-X-C kemokin reseptör 4 (CXCL12/CXCR4) yolağı aktive olmaktadır. Bu yolağın aktivasyonu ile mononükleer hücre, miyeloid seri ve nükleer faktör kappa-B uyarılmaktadır. RT alanında yoğunluğu artan makrofaj ve CD4/CD8 T lenfositlerinin salgıladıkları TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle nekroz oluşmaktadır (**Şekil 15**) (18,88,89).

2.8.2.4. Serbest radikallerin oksidatif hasar teorisi

Bu hipotezde, RT sonrası açığa çıkan serbest radikallerin yaptığı oksidatif hasar sonucunda RN olduğu düşünülmektedir (**Şekil 15**) (18).



Şekil 15. Radyonekroz patofizyolojisi (15-17,88,89)

2.8.3. Radyonekroz Gelişimini Etkileyen Faktörler

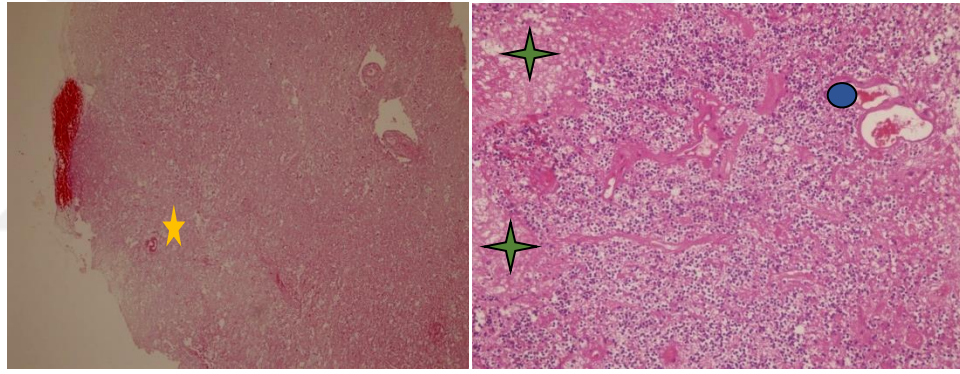
Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; hastanın cinsiyeti, ek hastalığının varoluşu (DM, Hiperlipidemi), önceki beyin tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi öyküsü, lezyonun lokalizasyonu, primer tümörün histolojisi, SRS/SRT dozu, fraksiyon sayısı, CI, HI, tümör volümü, normal beyin dokusunun volümetrik olarak aldığı dozların RN ile ilişkisi bildirilmiştir (19,20,86,87,90).

2.8.4. Radyonekroz Tanı Yöntemleri

RN, klinik ve temel radyolojik görüntülemeleri ile tümör nüksüne benzemektedir. Kesin tanı yöntemi cerrahi rezeksiyon veya biyopsi ile histopatolojik incelemidir. Fakat tüm hastalarda histolojik verifikasyon mümkün değildir. Bu sebeple radyolojik tetkiklerden yararlanılmaktadır (15).

2.8.4.1. Biyopsi/Cerrahi

RN'nin standart tanı yöntemi, cerrahi rezeksiyon veya biyopsi ile histopatolojik analizidir. RN'nin ana patolojik bulguları; beyaz madde demiyelinizasyonu, fokal koagülasyon nekrozu, reaktif gliosis, peteşiyal kanamalar ile küçük arter ve arteriollerini tutan vaskülopatik değişikliklerdir. Radyasyon hasarına duyarlı olan endotel hücrelerinde ise fibrinoid nekroz, kanama, hiyalinizasyon ve damarlarda tromboz görülür. RN alanı; köpüksü makrofajlar, hemosiderofajlar ve hiposelüler alanda belirgin sitoplazmik dallanma gösteren glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif reaktif astrositlerden oluşan yüksek düzeyde gliotik beyin dokusu hücreleri ile çevrilidir. Ayrıca düşük çekirdek-sitoplazma oranı olan, tuhaf "kabarcıklı" çekirdeklere sahip sitomegali içeren sitolojik atipi ve distrofik kalsifikasyonda görülebilir (Şekil 16) (15,19).



A.

B.

Şekil 16. Radyonekroz patoloji örnekleri

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

A: 10X ve B: 20X büyütme ve Hematoksilen & eozin (H&E) ile elde edilmiştir.

A. Glial hücrelerde azalma, ödem, fibrinoid nekroz (★ sarı yıldız işaretli) B. Endoteli korunmuş sağlam vasküler yapı (● elips işaretli) ve çekirdeğini koruyan sağlam serebellar doku ile sol üst kısımda çekirdeğini kaybetmiş RN alanı (✦ yıldız işaretli)

2.8.4.2. Radyonekroz Görüntüleme

2.8.4.2.1. Bilgisayarlı tomografi

RN; BT'de çok net ayırt edilmemekle beraber radyoterapi uygulanan alanda düşük dansiteli, kontrast tutan ve etrafında yoğun ödemin bulunduğu alan olarak görülmektedir. MRG'ye göre sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (19,20).

2.8.4.2.2. Manyetik rezonans görüntüleme

En sık başvurulanan görüntüleme yöntemi kontrastlı MRG'dir. Kontrastlı T1A sekanslarında RT uygulanan alanda; merkezde nekrotik bölge, periferinde ise kontrastlanma artışı ve perilezyonel ödem görülmektedir. Bu görünüm sıklıkla tümör nüksü ile de karışabilmektedir. Standart MRG sekansları kullanılarak radyonekroz ve tümör progresyonu ayrımı için yapılan çalışmalarda; kontrastlı T1A görüntülerde “İsviçre peyniri”, “sabun köpüğü” veya “kesilmiş biber” görüntüleri RN'yi desteklemekle birlikte ancak %25 oranında prediktif olduğu bildirilmiştir (15,19,20). Lezyonların radyoterapiden ortalama 3 ay sonra oluşması, en az 2 kontrolde kontrastlanan alanın ve ödemin progrese olmaması veya herhangi bir tedavi uygulanmadan spontan regresyonun olması RN lehinedir (19,20,21,43). Dequesada ve arkadaşları SRS uygulanan 619 vaka ile yaptıkları bir çalışmada progrese olup cerrahi yapılan ve histopatolojik tanısı olan 32 hastada T1A'da kontrastlanan alanın sinyali ile T2A'daki ödem alanının sinyalinin oranlayarak elde ettikleri Lesion Quotient (LQ) değerini analiz etmişlerdir. 32 hastadan patolojisi sadece tümör progresyonu olan 7 vakanın $LQ > 0,6$ iken patolojik olarak pür RN olan 5 vakadan 4'nün $LQ < 0,3$ ve patolojisi miks olan 20 vakadan 19'unun ise LQ değeri 0,3-0,6 arasında raporlanmıştır (91). Bu çalışmada, LQ değerinin tümör rekürrensinde duyarlılığı %100 iken, özgüllüğü %32, pozitif prediktif değeri %29 ve negatif prediktif değeri %100'dür. RN'de ise duyarlılığı %80 iken özgüllüğü %96 ve pozitif prediktif değeri %80 ve negatif prediktif değeri %96 olarak bildirilmiştir (**Şekil 17**) (91,92,93).



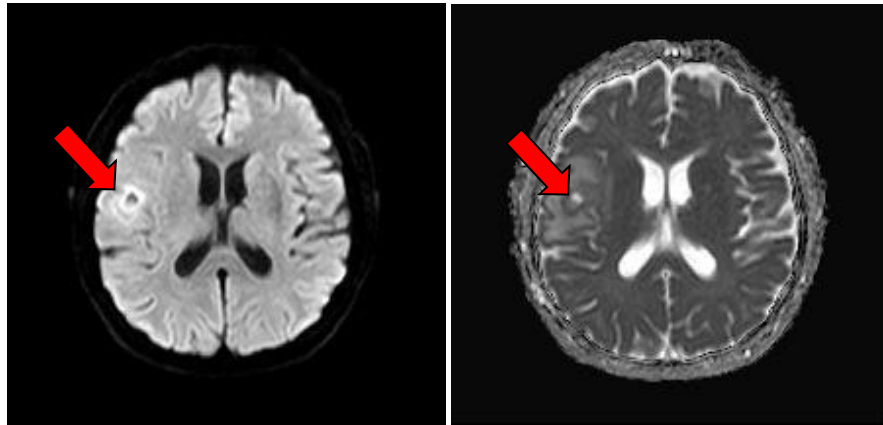
Şekil 17. Radyonekroz MRG görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

Kontrastlı T1A aksiyal kesit görüntüsü: Sağ frontal inferior gyrusta Akciğer kanseri metastazı tanısıyla 1 yıl önce SRS uygulanan vakanın RT bölgesinde ( ok) santrali nekrotik, rim tarzında kontrast tutan “kesilmiş biber” görünümü, periferik ödeme neden olan ve histopatolojik olarak doğrulanmış RN ile uyumlu lezyon

2.8.4.2.3. Manyetik rezonans difüzyon

RN alanlarında su moleküllerinin hareketinin artması nedeniyle difüzyon sinyalinde azalma, ADC haritasında sinyal yoğunluğunda artış görülmektedir (18,21,43,92,93). Tümör progresyonunda ise selülarite arttıkça su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır, DAG sinyali artarken, ADC haritasında sinyal azalması görülmektedir (Şekil 18).



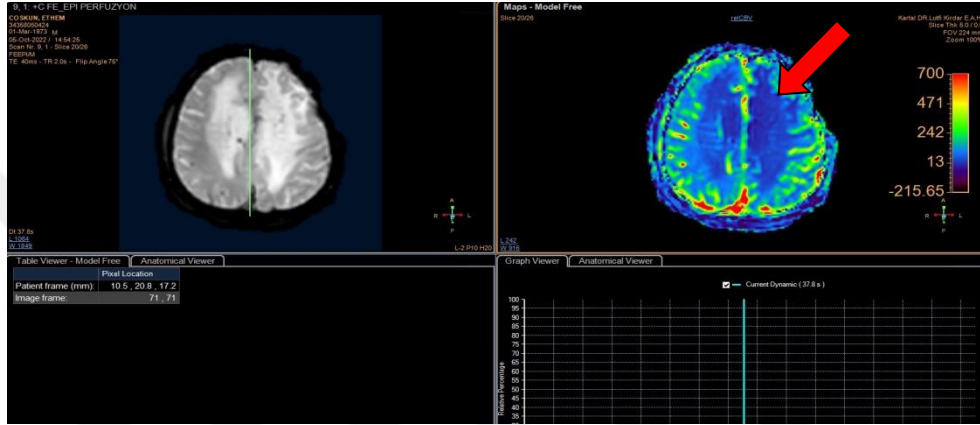
Şekil 18. Radyonekroz MR-DAG ve ADC görüntüleri

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

Sağ frontal inferior gyrusta Akciğer kanseri metastazı tanısıyla 1 yıl önce SRS uygulanan vakanın RT bölgesinde ( ok) DAG’da periferik hafif hiperintens, ADC haritasında izo-hafif hipointens rim tarzında difüzyon kısıtlılığı gösteren, histopatolojik olarak doğrulanmış RN ile uyumlu lezyon.

2.8.4.2.4. Manyetik rezonans perfüzyon

RN'de vaskülarizasyon bozulduğundan için perfüzyon ve perfüzyonun göstergesi olan rCBV karşı beyin parankimine göre azalmaktadır. Mitsuyuma ve ark. yaptığı çalışmada; rCBV değerinin $< 2,1$ olmasının RN tanısını %100 duyarlılık ve özgüllükle gösterdiğini ayrıca tümör progresyonunda ve kranial metastazlarda ise perfüzyon artışına bağlı olarak rCBV değerinin $> 2,6$ olduğunu bildirilmiştir (Şekil 19) (19,43,92,93).



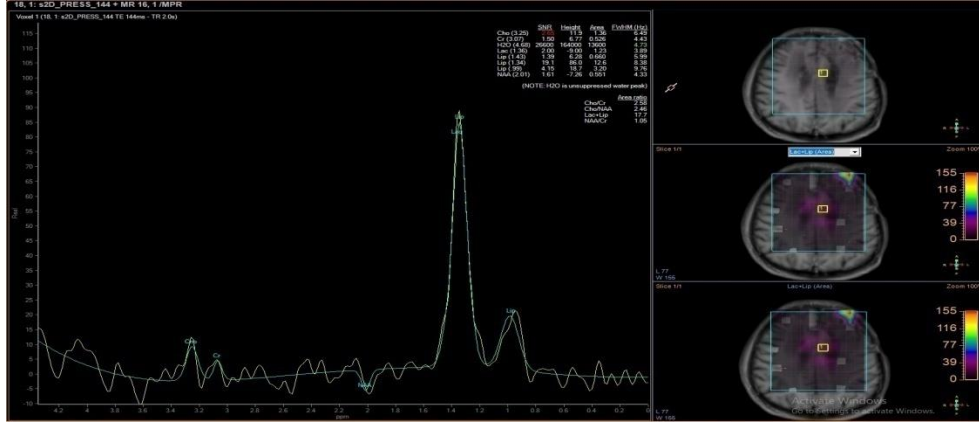
Şekil 19. Radyonekroz MR-P görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

High grade glial tümör tanısıyla adjuvan kemoradyoterapi alan hastanın RT sonrası 3. yıl kontrol MRG'de korpus kallosumda progrese kitle tespit edilmesi üzerine çekilen MR-P'de korpus kallosum sol yarımında daha belirgin olmak üzere bilateral perfüzyonda azalma ( ok) görülmektedir.

2.8.4.2.5. Manyetik rezonans spektroskopisi

Radyasyon nekrozunun erken dönemlerinde tümöral dokununda varlığından dolayı Cho'da artma gözlenebilmekle beraber genelde NAA, Cho ve Cr'de azalma, lipid ve laktatta yüksek pikler beklenir. Tümör progresyonunda ise NAA'da azalma veya silinme, Cho'da artma, Cr'de azalma, Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında anormal artışlar görülmektedir (Şekil 20) (19,21,43,93).



Şekil 20. Radyonekroz MR-S görüntüsü

(Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi olgusu)

High grade glial tümör tanısıyla adjuvan kemoradyoterapi alan hastanın RT sonrası 3. yıl kontrol MRG'de korpus kallosumda progresse kitle tespit edilmesi üzerine çekilen MR-S'de lipit-laktat pikleri ve NAA, Cho ve Cr değerlerinde azalma görülmektedir.

2.8.4.2.6. Pozitron emisyon tomografisi

FDG-PET, tümör progresyonunda %40-100 sensitif iken %50-100 oranında spesifiktir. Tümör progresyonu hipermetabolik olarak görülmektedir. Fakat beyin fizyolojik glukoz kullanımından dolayı ideal tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Radyonekrozda ise tümör progresyonun aksine hipometabolik alanlar görülmektedir. Fakat birçok çalışma; FDG-PET'in RN teşhisi için yetersiz olduğunu göstermektedir (19,22,92,93).

Ayrıca aminoasit metabolitlerinin kullanıldığı; L-metil-11C-metionin (MET), O-2-18F-floroetil-L-tirozin (FET) ve 3,4-dihidroksi-6-18floro-L-fenilalanin (F-DOPA) PET'lerde tümör progresyonunda RN'nin tersine aminoasit uptake artmaktadır (22,23,92,94).

MET-PET ile yapılan çalışmada tümör progresyonunun %78-82 sensitiviteyle ve %75-100 spesifiviteyle RN'den ayrıldığı gösterilmiştir (23). Galldiks ve ark. yaptığı FET-PET çalışmasında ise %74-95 duyarlılık ve %90-91 özgüllükle tümör progresyonu ile RN ayrımının yapılabildiği ve tanı koyulduğu raporlanmıştır (94).

2.8.5. Radyonekroz Tedavisi

2.8.5.1. Cerrahi

Semptomatik hastalarda kitle etkisini gidermek veya tümör nüksü ile ayırıcı tanı yapabilmek için cerrahi tercih edilmektedir. RN ön tanısı ile yapılan cerrahinin morbiditesi ortalama %5 olup ek mortalite riski raporlanmamıştır (15,27).

2.8.5.2. Kortikosteroid

Semptomatik perilezyonel ödemi olan tüm hastalarda sistemik KS tedavisi düşünülmelidir. Lezyonun yerleşim yerine ve ödemin derecesine bağlı olarak semptomlar; genel (baş ağrısı, bulantı, kusma), fokal (afazi, hemiparezi) veya her ikisi birlikte olabilmektedir. KS'ler inflamatuvar sitokinlerin salınımını önleyerek, ödem oluşumunu azaltmakta ve semptomatik rahatlama sağlayabilmektedirler. Uzun süreli kullanımlarında yan etkiler görülebilmektedir (15,16). Bu yan etkiler; %3-4 gastrit, %1-5 hiperglisemi, %6-7 kilo artışı, %4 baş dönmesi, %1-2 uykusuzluk, %2-5 flushing, %10-11 hipertansiyon, %2-3 akciğer enfeksiyonları, %1-2 menenjit ve üriner sistem enfeksiyonları olarak bildirilmiştir (95).

2.8.5.3. Bevacizumab

RN gelişmesinde esas mekanizmalardan biri olan vasküler endotelial hasar sonucunda oluşan hipoksi ile HIF-1 α ve VEGF artışı meydana gelmektedir. Sonuçta anormal vaskülarizasyon gelişmektedir. Bu damar yapısının geçirgenliğinin fazla olması çevre yapıda ödeme ve hipoksiye neden olmaktadır. Bevacizumab kılcal damarlar üzerindeki VEGF etkisini baskılayarak, damardaki aşırı geçirgenliği ve parankimal ödemi azaltmaktadır. İlk defa 2007 yılında Gonzalez ve ark., RN tedavisinde bevacizumab kullanmaya başlamış ve yaptıkları 8 hastalık çalışmada vakaların tamamının MRG'lerinde düzelme ve steroid ihtiyacında azalma tespit etmişlerdir(25). Literatürde bevacizumab sonrası hastaların MRG'lerinde %48,8-100 oranında düzelme ve %94-100 oranında semptomatik iyileşme bildirilmiştir (25,26).

Victor ve ark., radyolojik veya biyopsi ile doğrulanmış serebral radyasyon nekrozu olan 14 hastanın 7'sini bevacizumab, 7'sini ise plasebo kollarına randomize etmişlerdir. Bevacizumab verilen tüm hastalarda MRG bulgularında ve nörolojik

semptomlarda iyileşme olduğunu raporlamışlardır. Plasebo verilen 7 hastanın %71'inde (n:5) ilk plasebodan sonra nörolojik kötüleşme görülürken, %29'unda ise lezyonların MRG bulgularında progresyon bildirilmiştir (96).

Bevacizumab kullanımında kardiovasküler (hipertansiyon, tromboembolik olay, sol ventrikül disfonksiyonu, miyokardiyal iskemi, düzeltilmiş QT aralığının uzaması ve trombotik mikroangiopati) ve kardiovasküler olmayan yan etkiler (proteinüri, kanama, gecikmiş yara iyileşmesi, gastrointestinal perforasyon, yorgunluk ve disfoni) görülebilir. Meta-analizler bevacizumab ile yaklaşık %1,5-2,5 oranında ölüm riskinde artış göstermiştir (96). İntrakranial kanama öyküsü, antikoagülan kullanımı ve trombositopeni gibi risk faktörleri olan hastalarda bevacizumab kullanımının güvenirliliği için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (96,97).

İki haftada bir 5-10 mg/kg (3-10 siklus ortalama 4) şeklinde uygulanmaktadır. Bevacizumab kesildikten sonra RN oluşum mekanizmalarının aktivasyonu ile semptomlar ve MRG bulguları geri dönebilmektedir (15,25,26,96).

2.8.5.4. Antikoagülan-antiagregan

Küçük damar endotel hasarını engelleyerek tromboz oluşumunu ve sonuçta oluşabilecek hipoksiyi azaltmaktadırlar. Heparinin ayrıca anti-inflamatuar etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir. Semptomatik düzelme olan hastalarda tedavi kesildikten sonra semptomlar tekrarlayabilmektedir (15,27).

2.8.5.5. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO₂)

Doku oksijenasyonunu ve neovaskülarizasyonu düzelterek daha iyi doku perfüzyonu sağlamaktadır. Fibroblastlar tarafından kollajen sentezini artırarak doku onarımını sağlayıp ödemi azaltmaktadır. HBO₂ tedavisinin uygulanması ile ilgili herhangi bir randomize çalışma bulunmamakta olup vaka bazında ve prospektif bazı çalışmalarda RN tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (15,31). Günde 90-120 dakikada 2-2,4 atmosferlik dozda 20-30 seans uygulanması önerilmektedir (31). Kullanımdaki en büyük dezavantajları; tedavinin uzun süreli olması, pahalı olması ve kolayca erişiminin olmamasıdır (15,28).

2.8.5.6. Laser interstisyel termal tedavi (LITT)

Stereotaksi ve MRG rehberliğinde gerçekleştirilen minimal invaziv bir işlemdir. Dokuda koagülasyon nekrozu oluşturarak termal ablasyon yapmaktadır. Açık cerrahi rezeksiyon uygulanamayan, steroid tedavisine cevap alınamayan, derin yerleşimli lezyonları olan veya daha önce cerrahi uygulanan vakalarda tercih edilmektedir (15). Hastalarda %80-90 oranında lokal kontrolün sağlandığı ve steroid bağımlılığının azaldığı bildirilmiştir. İşlem sonrasında % 30'a varan oranda kanama, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, nöbet veya parankimal adezyonlara bağlı yeni veya artan motor defisitler geliştiği raporlanmıştır (15,29).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2010-2020 yılları arasında sadece SRS veya SRT uygulanmış farklı primer tümörleri olan 144 hastanın 245 beyin metastazı retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamız, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.12.2020 tarih ve 514/192/18 protokol numarası kararı ile onaylanmıştır. Toplamda yeni beyin metastazı tanısı olan 455 hasta verileri incelenmiş olup dışlama ve dahil edilme kriterlerine uyan 144 hastanın 245 metastazı çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 1) 18 yaş ve üstü olan hastalar,
- 2) Ekstrakranial primer malign hastalık ve radyolojik olarak intraparakranial beyin metastazı tanısı olan hastalar,
- 3) Beyin metastazına yönelik daha önce tedavi (cerrahi/radyoterapi) almamış hastalar,
- 4) Bilinen tüm beyin metastazlarına SRS/SRT uygulanmış olanlar,
- 5) Hızlı progrese olmayan sistemik hastalığı olan hastalar,

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 1) Primer beyin tümörü olan hastalar,
- 2) Primer tümör histolojisi küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, lösemi, multipl miyelom veya germ hücreli tümör tanıları olan hastalar,
- 3) Leptomeningeal tutulumu olan hastalar,
- 4) Daha önce aynı lezyona cerrahi, TBRT veya SRS/SRT uygulananlar,
- 5) SRS/SRT sonrası 2 ay içinde eksitus olanlar,
- 6) SRS/SRT uygulanıp 2 takip MRG'si olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. TEDAVİ PLANLAMA

Tüm hastaların tedaviden en fazla 1 hafta önce çekilen kontrastlı ince kesit (1 mm) beyin MRG'leri mevcuttu. Tüm hastalar termoplastik maske ve uygun baş altı yastığı ile sabitlenerek; 1,25 mm aralıklarla planlama tomografisi çekilmişti. Görüntüler CK planlama sisteme aktarılmıştı. Kontrastlı ince kesit beyin MRG'leri ile füzyon yapılarak ASTRO ve AAPM SRS/SRT verilerine göre GTV ve riskli organlar konturlanmıştı(76,77). GTV'ye 1 mm hata payı verilerek PTV oluşturulmuştu. PTV'ye kliniğimizde yaygın olarak kullanılan <1cm lezyonlar için 20-22Gy/1 fraksiyon (fx), 1,1-2cm 24Gy/2fx, 2,1-3cm 27Gy/3fx, 3,1-4cm 28-32Gy/4fx ve 4,1-5cm için ise 30-35Gy/5fx doz şemaları tanımlanmıştı. MultiPlan® (Accuray, Inc.) sisteminde planlamalar ve dozimetrik kontrolleri yapılarak tedaviler uygulanmıştı. Çalışma için, radyonekroz üzerine etkisi araştırılan faktörlerden olan normal beyin doku dozları (8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 Gy) her bir metastaz için tüm beyin dokusundan GTV volümü çıkarılarak oluşturulmuştur.

3.4. TEDAVİ YANIT VE YAN ETKİ DEĞERLENDİRME

Tedavi sonrası yanıt, volümetrik olarak tümörün MRG'lerinden elde edilen görüntüleri The Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (**Tablo5**) (98). Radyoterapi sonrası toksisite ise RTOG/EORTC santral sinir sistemi toksisite skorlamasına göre belirlenmiştir (**Tablo 6**) (99).

Tablo 5. RANO yanıt kriterleri (98)

Kriter	Tam Yanıt	Kısmi Yanıt	Stabil Hastalık	Progresyon
T1 Postkontrast	Yok	> % 50 azalma	< % 50 azalma < % 25 artma	> % 25 artma
T2 /FLAIR	Stabil ya da azalma	Stabil ya da azalma	Stabil ya da azalma	Artma
Yeni Lezyon	Yok	Yok	Yok	Var
Klinik	Stabil ya da iyileşme	Stabil ya da iyileşme	Stabil ya da iyileşme	Kötüleşme
Steroid	Yok	Stabil ya da azalama	Stabil ya da azalama	Klinik kötüleşme yoksa steroid dozundaki artış göz ardı edilir

Tablo 6. RTOG/EORTC santral sinir sistemi toksisite skorlaması (99)

Beyin Toksisite	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Akut	Fonksiyon kaybı yok, minör nörolojik bulgular mevcut. İlaç tedavisine gerek yok	Steroid, antikonvülzan ilaç tedavisi gerektiren nörolojik bulgular mevcut	Hastaneye başvuru gerektiren nörolojik bulgular mevcut	Hastaneye yatış gerektiren ciddi nörolojik hasar; paralizi, koma, ilaç tedavisine dirençli nöbet (haftada 3'ten fazla)
Kronik	Hafif baş ağrısı, ılımlı letarji	Orta düzeyde baş ağrısı, belirgin letarji	Şiddetli baş ağrısı, ciddi SSS disfonksiyonu (parsiyel güç kaybı)	Nöbet ya da paralizi, koma

3.5. RADYONEKROZ TANI KRİTERLERİ

RN tanısında, hastaların patoloji raporlarından ve patolojik tanısı olmayan hastalarda ise kontrastlı MRG, MR-DAG, MR-S veya MR-P bulgularından yararlanılmıştır. Bu bulgular:

- 1) Konvansiyonel kontrastlı MRG'de, radyoterapi uygulanan alanda merkezi hipointensite ve artmış periferik ödem ile birlikte T1A sekanslarında kontrast artışı,
- 2) Konvansiyonel kontrastlı MRG'de “sabun köpüğü”, “İsviçre peyniri” ve “doğranmış biber” görünümü olması,
- 3) Ardışık takip MRG'lerde (3-6 ay) lezyonun stabil kalması veya spontan regrese olması ve progresyonun olmaması,
- 4) MR-DAG ve ADC haritasında difüzyon kısıtlanması,
- 5) Perfüzyon MRG'de kontrastlı lezyon merkezinde perfüzyonda azalma,
- 6) MR-S'de; NAA, Cho, Cr'de azalma, lipit ve laktat piklerinin görülmesi

3.6. ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

Bu çalışmada, sadece SRS/SRT uygulanan ve takibe alınan beyin metastazlarında radyonekroz gelişim insidansı ve etkili olabilecek faktörler araştırılmıştır.

144 hastaya ait sağkalım, tüm beyin kontrol süresi, yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, primer hastalık orjini ve histolojisi, beyin metastazı sırasındaki primer hastalığın durumu ve ekstrakranial metastaz durumu, başvuruda nörolojik semptom durumu, RPA, GPA, SIR, hastanın SRS/SRT öncesi ve sonrası 2 ay içinde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ), kemoterapi, bevacizumab, immunoterapi kullanımı, SRS/SRT sırasında steroid kullanımı, metastazın beyinde bulunduğu lob, katman, metastazın tentorium serebelliye göre durumu, beyindeki metastaz sayısı, akut ve geç toksisite ve son durum dağılımlarına bakılmıştır.

Lokal kontrol ve uzak kontrol süreleri 245 metastaz üzerinden değerlendirilmiştir.

Radyonekroz gelişimine etkisi araştırılan değişkenler: Tüm prognostik faktörler 245 metastaz üzerinden değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, primer hastalık orjini ve histolojisi, RPA, GPA, SIR, hastanın SRS/SRT öncesi ve sonrası 2 ay içinde TKİ, kemoterapi, bevacizumab, immunoterapi

kullanımı, SRS/SRT sırasında steroid kullanımı, metastazın beyinde bulunduğu lob ve beyin katmanı, metastazın tentorium serebelliye göre durumu, beyindeki metastaz sayısı ve SRS/SRT uygulanan metastaz çapı, SRS/SRT dozu, fraksinasyonu, volümü, maksimum ve minimum dozu, CI, nCI, HI, coverage, biyolojik eşdeğer doz (BED) 3-10 değerleri, tüm beynin mean dozu ve normal beyin dokusunun 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21Gy doz alan volümleri, SRS/SRT öncesi ve sonrası hemoglobin, lökosit, lenfosit değerleri incelenmiştir. SRS/SRT öncesi ve sonrası hemoglobin, lökosit, lenfosit değerleri sadece 30 hastada ve 45 metastazda olduğundan ve çalışma için yeterli sayı olarak görülmediğinden dolayı bu değişkenler analize dahil edilmemiştir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın verileri IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı,yüzde), sayısal değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-kare testi, gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde Bağımsız Örneklem t testi ve etkili faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Sağkalım analizi, Kaplan Meier testi ile yapılmıştır. P değeri <0,05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya sadece primer SRS/SRT uygulanan 144 hastanın 245 beyin metastazı dahil edilmiştir. Hasta ve metastaz grubu verileri ayrı ayrı verilmiş olup RN üzerine etkili faktörler 245 metastaz üzerinden değerlendirilmiştir.

4.1. HASTA GRUBU ÖZELLİKLERİ

144 hastanın %38,2'si (n:55) kadın, %61,8'i (n:89) erkek olup hastaların yaş ortalaması 60,08 idi (29-90). Hastaların %14,6'sında (n:21) hipertansiyon (HT) ve %11,8'inde (n:17) ise diabetes mellitus (DM) tespit edildi. Vakalar retrospektif tarandığından ve çalışma sırasında vakaların %75,7'si eksitus olduğundan birçok vakanın ek hastalık bilgisine ulaşamamıştır (**Tablo 7**).

Primer kanserlerin % 56,9'u (n:82) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), % 20,1'i (n:29) meme, %5,6'sı (n:8) melanom, %4,9'u (n:7) renal hücreli karsinom (RCC), %3,5'i (n:5) kolorektal, %2,1'i(n:3) mesane, %1,4'ü (n:2) over, %1,4'ü (n:2) endometrium, % 0,7'ser (n:1) olmak üzere serviks, yumuşak doku sarkomu, özefagus, mide, pankreas ve mezotelyoma orjinli olup; vakaların %45,1'i (n:65) adenokarsinom, % 29,9'u (n:43) tiplendirilemeyen karsinom metastazı, % 11,1'i (n:16) rezistan alt tipler (melanoma, RCC, sarkom), % 9,7'si (n:14) skuamöz hücreli karsinom ve %1,4'ü (n:2'ser) ise adenoskuamöz, taşlı yüzük hücreli karsinom ve ürotelyal karsinom histolojisine sahipti (**Tablo 7**).

Beyin metastazı sırasında hastaların %62,5'nin (n:90) primer hastalığı kontrolde iken, %37,5'inin (n:54) progrediydi. Ekstrakranial hastalık ise %26,4'ünde (n:38) yok iken, % 51,4'ünde (n:74) var ve kontrolde değildi. % 22,2'sinde (n:32) ise kontrol altındaydı (**Tablo 7**).

Perfomans durumları; RPA, GPA ve SIR'a göre değerlendirildi. RPA I ve II olan hastalar sırasıyla: %13,9 (n:20) ve %86,1 (n:124) olup RPA III olan hastamız yoktu. GPA ortalaması 2,18 (0,5-3,5) ve SIR ise 5,99'du (2-10) (**Tablo 7**).

SRS uygulama sırasında 1 metastaz hastaların %55,6'sında (n:80), 2 metastaz %24,3'ünde (n:35), 3 metastaz %13,2'sinde (n:19), 4 metastaz % 6,3'ünde (n:9) ve

5 metastaz %0,7'sinde (n:1) olup; çalışmamız toplam 245 metastaz üzerinden yapılmıştır (**Tablo 7**).

Beyin metastazı tanısıyla başvuru esnasında hastaların %51,4'nün (n:74) nörolojik semptomu yok iken; %48,6'sının (n:70) nörolojik semptomu vardı (**Tablo7**).

Çalışma sırasında hastaların %24,3' (n:35) yaşıyor iken %75,7'sinin (n:109) eksitus olduğu saptandı (**Tablo 7**).



Tablo 7. Hasta grubu özellikleri

DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
Hasta sayısı	144	
Tümör sayısı	245	
Hasta yaşı Ortalama±ss (min-maks)	60,08±10,70 (29-90)	
Hasta cinsiyeti		
Kadın	55	38,2
Erkek	89	61,8
Ek hastalık		
DM	17	11,8
HT	21	14,6
Primer hastalık orjini		
KHDAK	82	56,9
Meme	29	20,1
Melanom	8	5,6
RCC	7	4,9
Kolorektal	5	3,5
Mesane	3	2,1
Over	2	1,4
Endometrium	2	1,4
Serviks	1	0,7
Sarkom	1	0,7
Ösefagus	1	0,7
Mide	1	0,7
Pankreas	1	0,7
Mezotelyoma	1	0,7
Primer hastalık histolojisi		
Adenokarsinom	65	45,1
Tiplendirilemeyen Karsinom	43	29,9
Skvamöz	16	11,1
Rezistan (melanom, RCC, sarkom)	14	9,7
Adenoskuamöz	2	1,4
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	2	1,4
Ürotelyal Karsinom	2	1,4
Tanı sırası primer lokal durumu		
Kontrolde	90	62,5
Progrese	54	37,5
Tanı sırasında ekstrakranial hastalık durumu		
Yok	38	26,4
Var-Kontrollü	32	22,2
Var-KontROLSÜZ	74	51,4

Tablo 7'nin devamı;

DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
RPA		
I	20	
II	124	
III	0	
GPA ortalama ±ss (min-maks)	2,18±0,65 (0,5-3,5)	
SIR ortalama±ss (min-maks)	5,99±1,50 (2-10)	
SRS sırasında kranial metastaz sayısı	80	55,6
1	35	24,3
2	19	13,2
3	9	6,3
4	1	0,7
5		
Başvuru nörolojik semptom		
Var	70	48,6
Yok	74	51,4
TKİ kullanımı		
Var	12	8,3
Yok	132	91,7
Bevacizumab kullanımı		
Var	4	2,8
Yok	140	97,2
İmmünoterapi kullanımı		
Var	6	4,2
Yok	138	95,8
Kemoterapi kullanımı		
Var	88	61,1
Yok	56	38,9
Steroid kullanımı		
Var	44	30,6
Yok	100	69,4
Son durum		
Yaşıyor	35	24,3
Eksitus	109	75,7

4.2. METASTAZ GRUBU ÖZELLİKLERİ

245 metastazın %38,8'si (n:95) kadın, %61,2'si (n:150) erkek olup, yaş ortalaması 58,85 idi (29-90). Ek hastalık olarak bakıldığında; metastazların %13,9'unda (n:34) HT var iken, % 86,1'inde (n:211) yoktu. DM %8,6'sında (n:21) var iken %91,4'ünde (n:224) olmadığı tespit edildi. Vakalar retrospektif

tarandığından ve vakaların %75,7'si eksitus olduğundan vakaların ek hastalık bilgilerine tam olarak ulaşılamadı (**Tablo 8**).

Metastazların; %57,1'i (n:140) KHDAK, %20'si (n:49) meme, %6,5'i (n:16) RCC, %4,9'u (n:12) melanom, %2,4'ü (n:6) sırasıyla kolorektal ve mesane, %1,6'sı (n:4) yumuşak doku sarkomu, %1,2'si (n:3) özefagus, %0,8'i (n:2) over, endometrium ve mide, %0,4'ü (n:1) sırasıyla serviks, pankreas ve mezotelyoma orjinli olup, vakaların %43,3'ü (n:106) adenokarsinom, %31,4'ü (n:77) tiplendirilemeyen karsinom metastazı, %12,7'si (n:31) rezistan alt tipler (melanom, RCC, sarkom), %7,8'si (n:19) skuamöz hücreli karsinom ve %1,6'sı (n:4) sırasıyla adenoskuamöz, taşlı yüzük hücreli karsinom ve ürotelyal karsinom histolojisine sahipti (**Tablo 8**).

Performans durumları; RPA, GPA ve SIR'a göre değerlendirildi. RPA I ve II olanlar sırasıyla; %14,3 (n:35) ve %85,7 (n:210) olup RPA III olan vakamız yoktu. GPA ortalaması 2,06 (0,5-3,5) ve SIR ortalaması ise 5,72 (2-10) idi (**Tablo 8**).

SRS/SRT uygulanması sırasında 1-5 beyin metastazına sahip olma oranları sırasıyla; %34,3 (n:84), %28,6 (n:70), %21,2 (n:52), % 13,9 (n:34) ve %2 (n:5) idi. Toplam 245 metastazın tamamına primer SRS/SRT uygulanmıştır (**Tablo 8**).

Lezyonların beyin loblarına göre lokalizasyonlarına bakıldığında; %29,8'i (n:73) parietal, %20,8'i (n:51) serebellum, %18,8'i (n:46) frontal, %16,3'ü (n:40) oksipital ve %14,3'ü (n:35) temporal lobda olup; %80'i (n:196) supratentorial ve %20'si (n:49) ise infratentorial yerleşimli idi. Beyin katmanlarına göre bakıldığında metastazların % 48,2'si (n:118) korteks, % 31'i (n:76) derin beyin ve %20,8'i (n:51) serebellumda bulunmaktaydı (**Tablo 8**).

SRS/SRT sırasında steroid metastazların %35,1'inde (n:86) kullanıldığı, %64,9'unda (n:159) ise kullanılmadığı tespit edildi. SRS/SRT öncesi ve sonrası 2 ay içinde TKİ, kemoterapi, bevacizumab, immünoterapi kullanımı hasta dosyaları ve Octomed veritabanı üzerinden bakılmıştır. Hastaların %75,7'si eksitus olduğundan e-Nabız sistemine girilemediği için bu veriler hakkında yeterli dataya ulaşılamamıştır. Bu yüzden bu değişkenlerin RN üzerine net olarak etkisi değerlendirilememiştir.

Datalara ulaşılabildiği kadarıyla vakaların; %11'nin (n:27) TKİ kullandığı, % 89'nun (n:218) kullanmadığı görüldü. Kemoterapinin %61,6'sında (n:151) uygulandığı %38,4'ünde (n:94) ise uygulanmadığı, bevacizumab %2,9'unda (n:7) kullanıldığı; %97,1'inde (n:238) ise kullanmadığı tespit edildi. İmmünoterapinin ise metastazların %3,3'ünde (n:8) uygulandığı, %96,7'sinde (n:237) ise uygulanmadığı görüldü (**Tablo 8**).



Tablo 8. Metastaz grubu özellikleri

DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
Metastaz sayısı	245	
Hasta yaşı Ortalama±ss (min-maks)	58,85 ±10,95 (29-90)	
Hasta cinsiyeti		
Kadın	95	38,8
Erkek	150	61,2
Ek Hastalık- DM		
Var	21	8,6
Yok	224	91,4
Ek Hastalık- HT		
Var	34	13,9
Yok	211	86,1
Primer hastalık orjini		
KHDAK	140	57,1
Meme	49	20,0
RCC	16	6,5
Melanom	12	4,9
Kolorektal	6	2,4
Mesane	6	2,4
Sarkom	4	1,6
Ösefagus	3	1,2
Over	2	0,8
Endometrium	2	0,8
Mide	2	0,8
Serviks	1	0,4
Pankreas	1	0,4
Mezotelyoma	1	0,4
Primer hastalık histolojisi		
Adenokarsinom	106	43,3
Tiplendirilemeyen karsinom	77	31,4
Rezistan (melanom, RCC, sarkom)	31	12,7
Skuamöz	19	7,8
Adenoskuamöz	4	1,6
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom	4	1,6
Ürotelyal karsinom	4	1,6
RPA		
I	35	14,3
II	210	85,7
III	0	0
GPA ortalama±ss (min-maks)	2,06±0,69 (0,5-3,5)	
SIR ortalama±ss (min-maks)	5,72±1,53 (2-10)	

Tablo 8'in devamı;

DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
SRS/SRT sırasında kranial metastaz sayısı		
1	84	34,3
2	70	28,6
3	52	21,2
4	34	13,9
5	5	2
SRS/SRT uygulanan metastaz çapı (mm) ort±ss (min-maks)	13,58±9,15 (3-5)	
TKİ kullanımı		
Var	27	11,0
Yok	218	89,0
Bevacizumab kullanımı		
Var	7	2,9
Yok	238	97,1
İmmünoterapi kullanımı		
Var	8	3,3
Yok	237	96,7
Kemoterapi kullanımı		
Var	151	61,6
Yok	94	38,4
Steroid kullanımı		
Var	86	35,1
Yok	159	64,9
Metastaz beyin tentorium lokalizasyon		
Supratentoriyal	196	80,0
Infratentoriyal	49	20,0
Metastaz beyin katman lokalizasyon		
Korteks	118	48,2
Derin Beyin	76	31,0
Serebellum	51	20,8
Metastaz beyin lob lokalizasyon		
Parietal	73	29,8
Serebellar	51	20,8
Frontal	46	18,8
Oksipital	40	16,3
Temporal	35	14,3

4.3. METASTAZ GRUBU TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

245 metastazın tedavi özelliklerine bakacak olursak; SRS/SRT dozu ortalama 20,17 Gy idi (15-25,5). SRS/SRT ortalama 1,4 fraksiyonda uygulanmış olup 1,2,3,5 fraksiyon sırasıyla; %62,4 (n:153), %32,2 (n:79), %4,9 (n:12) ve %0,4 (n:1) idi.

Metastazların; hedef volümleri (PTV) ortalama 4742,18 mm³ (11,22-45055), PTV dozu minimum 18,66 Gy (9,60-24,40), maksimum 22,74 Gy (16,50-30,12) olarak tespit edildi (**Tablo 9**).

CI; ortalama 1,27 (1-13,78), nCI 1,35 (1,06-14,35), HI 1,13 (1-1,56) idi. Coverage ve izodoz değerleri sırasıyla; 93,82 (1,12-99,9) ve 88,29'du (64-95). Biyolojik eşdeğer doz (BED) 3-10 değerleri sırasıyla; 126,65 (66,67-183,33) ve 52,02 idi (35,7-70,4) (**Tablo 9**).

Tüm beyin mean dozu 134,71 cGy (18,44-7014) olup, normal beyin dokusunun 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21Gy alan volümleri sırasıyla; 23,08cm³ (1,34-234,71), 16,31cm³ (0,97-182,9), 12,58cm³ (0,73-153,43), 9,80cm³ (0-134,09), 7,44cm³ (0-114,93), 5,26cm³ (0-95,74), 2,27cm³ (0-93) olarak saptandı (**Tablo 9**).

Tablo 9. Metastaz grubu tedavi özellikleri

DEĞİŞKENLER	DEĞER ort±ss (min-maks)	
SRS/SRT hedef volümü (PTV) (mm ³)	4742,18±6983,05 (11,22-45055)	
SRS/SRT dozu (Gy)	20,17±1,59 (15-25,5)	
SRS/SRT fraksiyonasyon	n	%
1	153	62,4
2	79	32,2
3	12	4,9
5	1	4
SRS/SRT izodoz	88,29±3,76 (64-95)	
Coverage (%)	93,82±8,51 (1,12-99,9)	
SRS/SRT maksimum doz (Gy)	22,74±2,08 (16,50-30,12)	
SRS/SRT minimum doz (Gy)	18,66 ±1,92 (9,60-24,40)	
CI	1,27±0,95 (1-13,78)	
nCI	1,35±0,99 (1,06-14,35)	
HI	1,13±0,05 (1-1,56)	
BED 3	126,65±30,22 (66,67-183,33)	
BED 10	52,02±9,00 (35,7-70,4)	
Tüm beyin mean doz (cGy)	134,71±447,90 (18,44-7014)	
V8 (cm ³)	23,08±31,55 (1,34-234,71)	
V10 (cm ³)	16,31±21,50 (0,97-182,9)	
V12 (cm ³)	12,58±17,23 (0,73-153,43)	
V14 (cm ³)	9,80±14,18 (0-134,09)	
V16 (cm ³)	7,44±11,56 (0-114,93)	
V18 (cm ³)	5,26±9,13 (0-95,74)	
V21 (cm ³)	2,27±7,94 (0-93)	

4.4. SRS/SRT SONRASI PROGRESYON ÖZELLİKLERİ

Uygulanan Kaplan Meier analizi sonucunda; SRS/SRT sonrası takip süresi ortalama 22,6 ay (3,7-116,9), beyin metastazı sonrası sağkalım süresi 34,8 ay ve SRS/SRT sonrası sağkalım süresi 33,8 aydı. Radyolojik olarak progrese olan vakaların %47,1'i (n:40) pür tümör progresyonu, %32,9'u (n:28) sadece radyonekroz ve %20'si(n:17) ise miks (radyonekroz ve tümör nüksü) olarak değerlendirildi. Totalde 45 metastazda RN görüldü. Cerrahi ile tanı alan 15 vakanın; %66,7'si (n:10) tümör progresyonu, %33,3'ü (n:5) ise RN olarak raporlandı (**Tablo 10,11**).

Radyonekroz hastaların %23,6'sında (n:34), metastazların ise %18,4'ünde (n:45) gözlemlendi.

Tüm beyin kontrol süresi (lokal + uzak beyin) 24,7 ay idi. Lokal kontrol süresi 26 ay olup; 1 yıllık lokal kontrol oranı %71,1 idi. Lokal nüks metastazların %22,4'ünde (n:55) tespit edilirken, %77,6'sında (n:190) lokal nüks gözlemlenmedi. Lokal nüks gözlenen vakaların %50,9'una (n:28) TBRT, %18,2'sine (n:10) cerrahi, %1,8'ine (n:1) ikinci seri SRS/SRT uygulandı. Nükslerin %29,1'i (n:16) ise performans düşüklüğü veya tedavi reddinden dolayı takip edildi (**Tablo 10,11**). Uzak beyin kontrol süresi 30,3 aydı. Vakaların %66,5'inde (n:163) uzak beyin nüksü gözlenirken, %33,5'inde (n:82) görülmedi. Uzak beyin nüksü olan vakaların %50,6'sına (n:83) TBRT, %32,9'una (n:54) SRS/SRT uygulanırken; %16,5'ine (n:27) ise salvaj tedavi uygulanmadığı saptandı (**Tablo 10,11**).

Tablo 10. SRS/SRT sonrası progresyon özellikleri

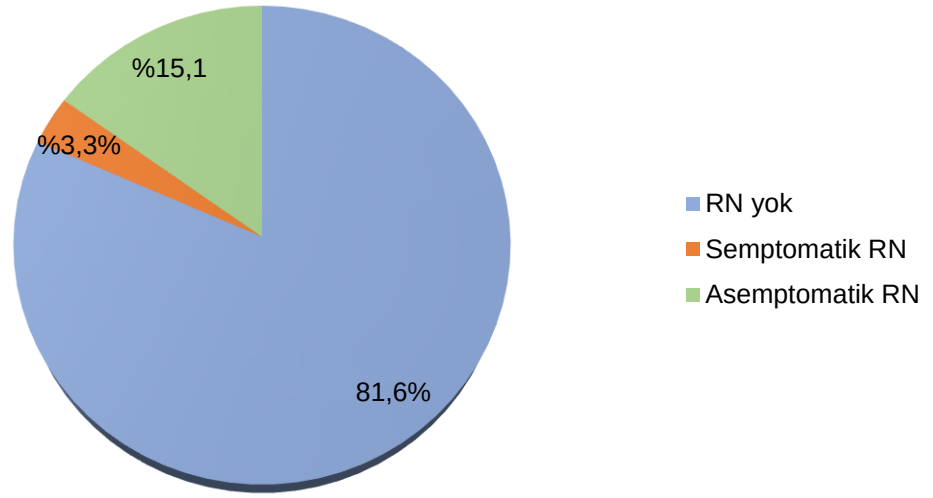
DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
Lokal nüks		
Var	55	22,4
Yok	190	77,6
Lokal nüks Tedavi		
SRS	1	1,8
TBRT	28	50,9
Takip	16	29,1
Cerrahi	10	18,2
Uzak Beyin Nüks		
Var	164	66,5
Yok	81	33,5
Uzak Beyin Nüks Tedavi		
TBRT	83	50,6
SRS	54	32,9
Takip	27	16,5
Radyonekroz durumu		
Var	45	18,4
Yok	200	81,6

Tablo 11. SRS/SRT sonrası sağ kalım ve takip süreleri

	OS	Std. Hata	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır
SRS/SRT sonrası sağkalım	33,801	2,753	26,747	40,856
Beyin kontrolü	24,760	3,253	18,385	31,135
Uzak beyin kontrol	30,352	2,996	24,480	36,223
Lokal kontrol	26,017	1,519	23,039	28,995
Radyonekroz gelişme	22,809	1,335	20,192	25,426

4.5. SRS/SRT SONRASİ RADYONEKROZ ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızdaki 245 metastazın %18,4'ünde (n:45) RN gelişirken, %3,3'ü semptomatik ve %15,1'i asemptomatik RN idi. Metastazların %81,6'sında (n:200) RN gelişmediği tespit edildi (**Şekil 21**). Hastaların ise %23,6'sında (n:34) RN gelişirken, %76,4'ünde (n:110) gelişmediği görüldü. RN gelişme süresi ortalama 22,809 aydı (2,5-39,5). Yaşayan hastalarda; 6, 12, 18 ve 24 aylık RN gelişme oranı sırasıyla; %16,8, %41,4, %52,9, %66 idi (**Tablo 12**).



Şekil 21. Radyonekroz insidansı ve semptom oranı

Radyonekroz gelişen 45 metastazın; %82,2'si (n:37) asemptomatik iken; %17,8'i (n:8) ise semptomatik olduğu tespit edildi. Semptomatik olan vakaların %25'inde (n:2) nöbet , %25'inde (n:2) baş ağrısı, %12,5'inde (n:1) baş dönmesi, %12,5'inde (n:1) kolda uyuşukluk, %12,5'inde (n:1) görmede zorluk ve %12,5'inde (n:1) sersemlik hali olduğu görüldü.

RN tanısı, vakaların %60'ında (n:27) MRG, %22,2'sinde (n:10) MR-S, %11,1'inde (n:5) patoloji ve %1,2'sinde (n:3) MR-P ile konulduğu görüldü (**Tablo12**).

RN gelişen vakaların %80'ine (n:36) herhangi bir tedavi uygulanmayıp sadece klinik olarak ve MRG ile takip yapılırken, %11,1'ine (n:5) cerrahi, %8,9'una (n:4) ise KS tedavisi uygulandı. Semptomatik olan vakaların %50'sine (n: 4) cerrahi rezeksiyon uygulandığı, %37,5'ine (n:3) steroid kullanıldığı ve %12,5'nin (n:1) ise takip edildiği tespit edildi (**Tablo 12**).

Tablo 12. SRS/SRT sonrası radyonekroz özellikleri

DEĞİŞKENLER	DEĞER	
	N	%
Radyonekroz Durumu		
Var	45	18,4
Yok	200	81,6
Radyonekroz Tanı		
Radyolojik	40	88,9
Patoloji	5	11,1
Radyonekroz semptom		
Var	8	17,8
Yok	37	82,2
Radyonekroz semptom adı		
Nöbet	2	25
Baş ağrısı	2	25
Baş dönmesi	1	12,5
Görmede zorluk	1	12,5
Sersemlik	1	12,5
Kolda Uyuşukluk	1	12,5
Radyonekroz tedavi		
Takip	36	80
Cerrahi	5	11,1
Steroid	4	8,9

4.6. DEĞİŞKENLER İLE RADYONEKROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yaşın, cinsiyetin, primer tümör histolojisinin, metastazın beyin katmanına göre lokalizasyonunun, fraksiyonasyonun, SRS/SRT toplam dozunun, minimum dozun, maksimum dozun, tümör tedavi volümünün (PTV), BED3-10'un, beyin mean dozunun, beynin (beyin-GTV) 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 Gy alan volümlerinin RN üzerine etkili olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (**Tablo 13**).

Primer tümör orjini, GPA, SIR, RPA, tümörün beyinde bulunduğu lob ve tentorium serebelliye göre yerleşimi ile RN gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Buna göre, GPA ortalamasının $>2,06$ ($p:0,004$) ve SIR'ın ise $>5,72$ ($p:0,014$) olması ve RPA I ($p:0,009$) olunması RN gelişimini artırdığı görüldü. Ayrıca RN'nin; primeri meme kanseri olanlar ile ($p:0,002$) oksipital lob ($p:0,039$) ve supratentorial yerleşimli ($p:0,039$) metastazlarda daha yüksek oranda geliştiği tespit edildi (**Tablo 13**).

Tablo 13. Demografik ve SRS/SRT tedavi özellikleri ile radyonekroz durumları arasındaki ilişki

		RN var		RN yok		Test	P
		N	%	N	%		
Yaş ort±ss (min-maks)		56,04±8,83 (35-74)		59,49±11,29 (29-90)		-1,915 ¹	0,057
Cinsiyet	Erkek	25	55,6	125	62,5	0,746 ²	0,388
	Kadın	20	44,4	75	37,5		
DM	Var	1	2,2	20	10,0	2,836 ²	0,138
	Yok	44	97,8	180	90,0		
HT	Var	5	11,1	29	14,5	0,353 ²	0,552
	Yok	40	88,9	171	85,5		
Primer hastalık orjini	KHDAK	26	57,8	114	57,0	12,995	0,002*
	Meme karsinomu	16a	35,6	33b	16,5		
	Diğer	3b	6,7	53a	26,5		
Primer hastalık histolojisi	Adeno	19	42,2	87	43,5	7,417 ²	0,284
	Skuamöz	3	6,7	16	8,0		
	Rezistan	3	6,7	28	14,0		
	Adenoskuamöz	0	0,0	4	2,0		
	Karsinom	18	40,0	59	29,5		
	Taşlı yüzük hücre	2	4,4	2	1,0		
	Üretelyal karsinom	0	0,0	4	2,0		
Primer hastalık durumu	Kontrolde	20	71,4	70	60,3	1,182 ²	0,277
	Progrese	8	28,6	46	39,7		
The grade prognostic assessment (GPA)		2,32±0,6 (1,5-3,5)		2±0,7 (0,5-3,5)		2,895 ¹	0,004*
Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases (SIR)		6,22±1,51 (3-9)		5,61±1,51 (2-10)		2,479 ¹	0,014*
RPA	I	12	26,7a	23	11,5b	6,901 ²	0,009*
	II	33	73,3b	177	88,5a		
TKI	Yok	43	95,6	175	87,5	2,431 ²	0,119
	Var	2	4,4	25	12,5		
Kemoterapi	Var	23	51,1	128	64,0	2,581 ²	0,108
	Yok	22	48,9	72	36,0		
İmmünoterapi	Yok	44	97,8	193	96,5	0,190 ²	1,000
	Var	1	2,2	7	3,5		
Steroid kullanımı	Var	20	44,4	66	33,0	2,112 ²	0,146
	Yok	25	55,6	134	67,0		
RT sırasında kranial metastaz sayısı	1	16	35,6	68	34,0	3,120 ²	0,538
	2	16	35,6	54	27,0		
	3	9	20,0	43	21,5		
	4	4	8,9	30	15,0		
	5	0	0,0	5	2,5		
Tümör beyin katmanı lokalizasyon	Derin beyin	16	35,6	60	30,0	4,758 ²	0,093
	Kortex	25	55,6	93	46,5		
	Serebellum	4	8,9	47	23,5		
Tümör beyin lob lokalizasyon	Frontal	11	24,4	35	17,5	10,071 ²	0,039*
	Oksipital	13	28,9a	27	13,5b		
	Parietal	12	26,7	61	30,5		
	Temporal	4	8,9	31	15,5		
	Serebellum	5	11,1	46	23,0		

Tablo 13'ün devamı;

		RN var		RN yok		Test	P
		N	%	N	%		
Tm Tentorium	Supratentorial	41	91,1a	155	77,5b	4,253 ²	0,039*
Lokalizasyon	İnfratentorial	4	8,9b	45	22,5a		
Tümör çapı ort±ss (min-maks)		14,22±8,31 (3-32)		13,45±9,34 (3-51)		0,509	0,611
BED3 ort±ss (min-maks)		127,02±27,61 (86,67-153,33)		126,57±30,84 (66,67-183,33)		0,098 ¹	0,922
BED10 ort±ss (min-maks)		52,23±8,21 (40-60)		51,97±9,19 (35,7-70,4)		0,190 ¹	0,850
Fraksiyonasyon ort±ss (min-maks)		1,4±0,54 (1-3)		1,45±0,65 (1-5)		-0,433 ¹	0,665
Doz ort±ss (min-maks)		20,18±1,7 (18-24)		20,17±1,57 (15-25,5)		0,030 ¹	0,976
SRS/SRT maks. doz ort±ss (min-maks)		2254,89±217,48 (1900-2727)		2278,5±207,01 (1650-3012)		-0,685 ¹	0,494
SRS/SRT min.doz ort±ss (min-maks)		1887,98±165,93 (1577-2337)		1862,09±197,86 (960-2440)		0,815 ¹	0,416
SRS/SRT hedef volümü (PTV) ort±ss (min-maks)		4901,62±5307,43 (283-23337)		4706,31±7318,1 (11,22-45055)		0,169 ¹	0,866
SRS/SRT izodoz ort±ss (min-maks)		88,89±2,93 (79-93)		88,16±3,92 (64-95)		1,184 ¹	0,238
CI ort±ss (min-maks)		1,16±0,08 (1,01-1,34)		1,29±1,05 (1-13,78)		-0,855 ¹	0,393
nCI ort±ss (min-maks)		1,22±0,09 (1,07-1,39)		1,38±1,09 (1,06-14,35)		-0,985 ¹	0,326
HI ort±ss (min-maks)		1,12±0,05 (1-1,27)		1,14±0,05 (1,05-1,56)		-1,408 ¹	0,160
Coverage ort±ss (min-maks)		95,2±4,16 (79,3-99,44)		93,51±9,19 (1,12-99,9)		1,204 ¹	0,230
Tüm beyin mean doz ort±ss (min-maks)		102,65±58,51 (19,6-262,71)		141,92±494,91 (18,44-7014)		-0,531 ¹	0,596
V8 ort±ss (min-maks)		19,82±17,07 (2,65-70,98)		23,81±33,96 (1,34-234,71)		-1,140 ¹	0,256
V10 ort±ss (min-maks)		14,44±12,35 (1,8-49,14)		16,73±23,07 (0,97-182,9)		-0,644 ¹	0,520
V12 ort±ss (min-maks)		11,11±9,53 (1,32-37,72)		12,91±18,53 (0,73-153,43)		-0,633 ¹	0,527
V14 ort±ss (min-maks)		8,5±7,28 (0,9-28,77)		10,09±15,31 (0-134,09)		-0,678 ¹	0,498
V16 ort±ss (min-maks)		6,33±5,53 (0,55-22,45)		7,69±12,52 (0-114,93)		-0,711 ¹	0,478
V18 ort±ss (min-maks)		4,32±4,07 (0,15-17,09)		5,48±9,91 (0-95,74)		-0,770 ¹	0,442
V21 ort±ss (min-maks)		1,31±2,31 (0-9,57)		2,48±8,71 (0-93)		-0,894 ¹	0,372

a,b: gruplar arasındaki yüzde farklılıkları gösterir (a: en yüksek yüzde)

*1: Bağımsız örneklem t testi, 2:Ki kare testi, *:p<0,05*

4.6.1. Fraksiyonasyon Açısından Radyonekroz Gelişmesinin İncelenmesi

245 metastaz SRS(1 fx) ve SRT (2,3,5 fx) subgruplarına ayrılarak analiz edildi. SRS grubundaki 153 metastazın %18,3'ünde; multifraksiyon (SRT: 2,3,5 fx) grubundaki 92 metastazın da %18,5'inde RN geliştiği tespit edildi. Her iki grup arasında RN gelişimi açısından istatistiksel olarak fark bulunamadı (p: 0,972). Her iki grupta da hedef volüm (PTV), beyin 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 Gy alan volümleri, CI, nCI, HI, BED3-10, stereotaksi dozu, tedavi sırasında steroid kullanımı ile RN arasındaki ilişki incelendi. SRS kolunda primer tümör orjini meme karsinomu olanlarda RN'nin daha fazla geliştiği tespit edildi (p:0,001) (**Tablo 14,15**).

Tablo 14. Metastaz özellikleri ve radyonekroz durumu arasındaki ilişki

		RN var		RN yok		Test	P
		N	%	N	%		
Fraksiyon	1	28	62,2	125	62,5	0,001	0,972
	>1	17	37,8	75	37,5		
Tümör çapı	<1cm	17	37,8	91	45,5	0,892	0,640
	1-2cm	15	33,3	59	29,5		
	>2cm	13	28,9	50	25,0		

Tablo15. Fraksiyonasyon ile radyonekroz arasındaki ilişki

	Fraksiyon=1				Test	p	Fraksiyon>1				Test	p
	Radyonekroz var		Radyonekroz yok				Radyonekroz var		Radyonekroz yok			
	N	%	N	%			N	%	N	%		
Hedef volüm (PTV)	2687,98±4260,33 (283-23337)		1703,6±2397,88 (36,95-22585)		1,668	0,097	8547,62±4912,83 (1300-16450)		9710,82±9683,47 (11,22-45055)		-0,480	0,632
V8	9,87±5,83 (2,65-21,25)		8,52±6,85 (1,34-59,36)		0,969	0,334	36,21±16,88 (13,99-70,98)		49,3±44,38 (4,63-234,71)		-1,995	0,050
V10	7,21±4,23 (1,8-15,87)		6,16±5 (0,97-43,5)		1,023	0,308	26,36±12,12 9,89-49,14)		34,34±29,77 (3,27-182,9)		-1,765	0,082
V12	5,48±3,2 (1,32-12,18)		4,69±3,83 (0,73-33,13)		1,013	0,312	20,39±9,25 (7,8-37,72)		26,62±24,36 (2,51-153,43)		-1,731	0,088
V14	4,14±2,39 (0,9-8,87)		3,55±2,97 (0,55-25,61)		0,978	0,330	15,68±6,93 (6,24-28,77)		20,98±20,56 (0-134,09)		-1,822	0,072
V16	2,98±1,72 (0,55-6,7)		2,58±2,27 (0,13-19,76)		0,878	0,381	11,86±5,18 (4,9-22,45)		16,22±17,18 (0-114,93)		-1,855	0,067
V18	1,82±1,13 (0,15-4,76)		1,66±1,63 (0-14,82)		0,480	0,632	8,43±3,82 (3,3-17,09)		11,83±13,94 (0-95,74)		-1,832	0,070
V21	0,21±0,25 (0-0,88)		1,13±8,38 (0-93)		-0,579	0,563	3,13±2,99 (0-9,57)		4,75±8,85 (0-64,01)		-0,740	0,461
CI	1,15±0,08 (1,01-1,3)		1,25±0,7 (1-8,57)		-0,746	0,457	1,18±0,08 (1,08-1,34)		1,37±1,46 (1,03-13,78)		-0,542	0,589

Tablo 15'in devamı;

	Fraksiyon=1				Test	p	Fraksiyon>1				Test	p
	Radyonekroz var		Radyonekroz yok				Radyonekroz var		Radyonekroz yok			
	N	%	N	%			N	%	N	%		
nCI	1,22±0,09 (1,07-1,39)		1,35±0,74 (1,07-8,86)		-0,967	0,335	1,22±0,09 (1,1-1,39)		1,43±1,52 (1,06-14,35)		-0,550	0,584
HI	1,11±0,05 (1-1,27)		1,13±0,06 (1,05-1,56)		-1,091	0,277	1,14±0,03 (1,1-1,22)		1,15±0,05 (1,06-1,28)		-0,995	0,322
BED10	57,26±4,42 (50,4-60)		58,08±4,85 (37,5-70,4)		-0,828	0,409	43,95±5,94 (40-52,8)		41,77±4,36 (35,7-52,8)		1,429	0,168
BED3	145,52±12,57 (126-153,33)		147,9±13,75 (90-183,33)		-0,838	0,403	96,55±15,61 (86,67-120)		91,01±13,84 (66,67-153,33)		1,455	0,149
Doz	19,43±0,92 (18-20)		19,61±1,06 (15-22)		-0,827	0,410	21,41±1,97 (20-24)		21,11±1,81 (20-25,5)		0,616	0,539
Primer orjin	N	%	N	%			N	%	N	%		
KHDAK	14	50,0	70	56,0			12	70,6	44	58,7	1,691	0,429
Meme	13a	46,4	22b	17,6	13,826	0,001*	3	17,6	11	14,7		
Diğer	1b	3,6	33a	26,4			2	11,8	20	26,7		
Steroid kull.												
Var	13	46,4	41	32,8	1,861	0,173	7	41,2	25	33,3	0,376	0,54
Yok	15	53,6	84	67,2			10	58,8	50	66,7		

4.6.2. Metastazların Beyin Lob Yerleşimleri ile Beyin Dozları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Oksipital lob yerleşimi olan metastazlarda RN gelişme oranının diğer lob yerleşimlerine göre daha yüksek olduğu bulundu ($p:0,039$). Oksipital lob lezyonlarının; hedef volüm (PTV) ve beyin 8, 10, 12, 14, 16, 18 Gy alan volümleri frontal, parietal, temporal ve serebellar lezyonlara ait volümlere oranla daha yüksek olduğu tespit edildi. RN gelişimi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı (**Tablo 16**).

Tablo 16. Metastazların beyin lob yerleşimleri ile beyin dozları arasındaki ilişki

	Frontal	Oksipital	Parietal	Temporal	Serebellum	Test	P
	ort±ss (min-maks)	ort±ss (min-maks)	ort±ss (min-maks)	ort±ss (min-maks)	ort±ss (min-maks)		
Hedef volüm (PTV)	5296,4±8278,74 (122,79-35998)	5402,58±8054,04 (362-45055)	4236,95±6128,7 (300-37910)	4864,44±6587,18 (237-25148)	4363,59±6397,54 (11,22-37374)	0,294	0,882
V8	19,03±28,8 (1,34-169,89)	31,76±51,97 (3,13- 234,71)	22,3±25,5 (2,32-152,97)	22,45±23,35 (3,13-84,53)	21,47±24,88 (2,9-112,09)	0,995	0,411
V10	13,89±21 (0,97-122,6)	20,05±31,09 (2,31-182,9)	16,34±19,37 (1,72-121,74)	16,4±17,52 (2,2-68,39)	15,46±18,42 (2,21-83,43)	0,464	0,762
V12	10,73±16,52 (0,73-96,96)	15,56±25,45 (1,75-153,43)	12,67±15,57 (1,32- 101,37)	12,59±13,78 (1,65-56,1)	11,8±14,43 (1,73-65,8)	0,453	0,770
V14	8,34±13,17 (0,55-77,98)	12,34±21,88 (1,29-134,09)	9,89±12,7 (0,9-85,23)	9,68±10,92 (1,02-45,25)	9,05±11,43 (0-52,34)	0,478	0,752
V16	6,3±10,35 (0,39-62,19)	9,51±18,55 (0,92-114,93)	7,58±10,36 (0,55-71,56)	7,31±8,55 (0,13-35,1)	6,76±8,85 (0-40,55)	0,474	0,755
V18	4,37±7,71 (0,26- 47,6)	6,87±15,4 (0,54-95,74)	5,45±8,13 (0,15-56,4)	5,12±6,34 (0-24,19)	4,64±6,52 (0-30,95)	0,485	0,747
V21	3,45±14,02 (0-93)	2,99±10,46 (0-64,01)	2,02±4,12 (0-22,34)	1,61±3,22 (0-12,75)	1,45±3,38 (0-19,04)	0,548	0,701

4.6.3. Semptomatik ve Asemptomatik Radyonekroz ile Beyin Dozları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Semptomatik ve asemptomatik vakaların hedef volüm (PTV) ve beyin dozlarına baktığımızda semptomatik RN ile PTV volüm ve beyin dozları (V8-21) arasında herhangi bir ilişki tespit edilmezken ($p>0,05$); asemptomatik RN vakalarında ise sadece V21 volümü RN ile ilişkili bulundu ($p:0,02$). V21'in $>1,5 \text{ cm}^3$ olması RN riskini artırdığı tespit edildi (**Tablo17**).

Tablo 17. Semptomatik ve asemptomatik radyonekroz ile beyin dozları arasındaki ilişki

	Semptom var	Semptom yok	Test	P
	ort $\pm$ ss (min-maks)	ort $\pm$ ss (min-maks)		
Hedef volüm (PTV)	5351,73 $\pm$ 5105 (349-13694)	4804,3 $\pm$ 5413,54 (283-23337)	0,262	0,795
V8	20,97 $\pm$ 17,38 (3,39-47,16)	19,58 $\pm$ 17,23 (2,65-70,98)	0,207	0,837
V10	15,24 $\pm$ 12,71 (2,16-34,11)	14,27 $\pm$ 12,45 (1,8-49,14)	0,198	0,844
V12	11,74 $\pm$ 9,85 (1,48-26,89)	10,98 $\pm$ 9,6 (1,32-37,72)	0,202	0,841
V14	8,9 $\pm$ 7,48 (0,96-20,71)	8,41 $\pm$ 7,34 (0,9-28,77)	0,169	0,867
V16	6,47 $\pm$ 5,47 (0,56-15,48)	6,31 $\pm$ 5,61 (0,55-22,45)	0,076	0,940
V18	4,21 $\pm$ 3,64 (0,15-10,34)	4,34 $\pm$ 4,21 (0,18-17,09)	-0,084	0,934
V21	0,42 $\pm$ 0,52 (0-1,35)	1,5 $\pm$ 2,5 (0-9,57)	-2,416	0,020*

4.7. RADYONEKROZU PREDİKTE EDEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Uygulanan lojistik regresyon analizi sonucunda, SIR ölçümü ve tümörün tentorium serebelliye göre lokalizasyonunun RN gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi olduğu bulundu ($p<0,05$). Buna göre, SIR ölçümündeki 1 birimlik artış RN riskini 1,31 kat artırmaktadır. Supratentorial yerleşimli metastazlarda RN riski infratentorial olanlara göre 2,98 kat daha yüksektir (**Tablo 18**).

Tablo 18. Radyonekroz durumuna etki eden faktörlerin karşılaştırılması

	B	S.E.	p	Exp(B)	95% C.I.	
					Alt sınır	Üst sınır
Score Index for Radiosurgery in Brain Metastases (SIR)	-0,266	0,111	0,016	0,766	0,616	0,953
Metastazın tentorium lokalizasyonu (İnfratentorial/Supratentorial)	1,089	0,555	0,050	2,970	1,002	8,807

5. TARTIŞMA

BM, kanser hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1). Yeni KT, İT ve hedefe yönelik ajanlar ile sistemik hastalığın kontrolü arttığı için BM'lerin yönetiminin önemi artmıştır (3,5,6,8). TBRT'nin nörokognitif fonksiyonları etkilemesinden, cerrahinin ise invaziv olmasından dolayı benzer lokal kontrol oranlarına sahip non invaziv bir teknik olan SRS/SRT kullanımı giderek artmıştır (13,45,46,64). Stereotaktik tedavide, tümör volümüne yüksek dozlar verilerek beyin lokal kontrolü sağlanmakta iken sağlıklı dokularda da hızlı doz düşüşü görülmektedir (67-69). Sistemik tedavilerle sağkalımın artması ve SRS ile de beyin kontrolünün sağlanmasıyla, RT sonrası uzun dönem en önemli komplikasyonlardan olan RN gelişmesinin önemi artmaktadır (15,16,86,87).

Önemli bir morbidite sebebi olan RN'nin patofizyolojisi; vasküler, glial, immünolojik ve serbest radikallerin oksidatif hasarına bağlanmakla beraber kesin oluşum mekanizması bilinmemektedir (15-17,21,85). Ayrıca beyin metastazlarında stereotaktik tedavi sonrası gelişen RN oluşumunu predikte eden nedenler çeşitli çalışmalarda analiz edilmiş olup, etkili olan faktörler netleştirilememiştir (19,20,86,87,90).

Bu retrospektif çalışmamızda; farklı primerlerden kaynaklanan, tedavisinde sadece SRS veya SRT uygulanan 144 hastanın 245 intakt beyin metastazında RN gelişme riskini ve bunun üzerine etkili olan faktörleri araştırdık.

Çalışmamızda RN insidansımız %18,4 olup literatür ile uyumlu aralıktadır. Semptomatik ve asemptomatik RN insidanslarımız sırasıyla; %3,3 ve %15,1 idi. Semptomatik RN oranımız literatüre göre alt seviyelerdedir. Çalışmamız retrospektif olduğundan tüm dataların dosyalardan elde edilmeye çalışılması en önemli kısıtlılığımızdı. Kliniğimizde stereotaksi uygulacağımız hastalarda intrakranial basınç artışı semptomları mevcutsa veya riskli bölgelere (beyin sapı, bazal ganglion, optik yolak) yakınsa veya tümör çapı >2-3 cm ise rutin KS başlamakta'yız. ENANO kılavuzunda semptomatik hastalara günlük 4-32 mg dozda KS kullanımı önerilmektedir (4). Ryken ve ark. yaptığı çalışmada, steroidlerin aynı zamanda TBRT veya SRT'nin akut veya subakut yan etkilerini azaltmak amacıyla da

kullanılabileceği belirtilmektedir (44). Kullandığımız KS'lerin immünolojik olayları baskılaması ve antiödem etkisiyle RN'yi özellikle de semptomatik RN oranımızı azalttığını düşünmekteyiz. Lambert tarafından 1959 yılında öne sürülen hipotezde; RN'de ortaya çıkan patolojik değişiklikler, hasara uğramış glial hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı oluşan antikor cevabına bağlanmaktaydı (88). Asemptomatik RN oranımızın daha fazla olmasını tüm hastalara ilk 2 yıl, 3 ayda 1 veya semptomatik olan vakalarda daha erken aralıklarla ince kesitli (1mm) MRG yapılması ve progresyon veya RN şüphesi olan hastalara da ileri MRG yöntemlerinden yararlanmamıza bağlamaktayız. Literatüre baktığımızda; SRS sonrası RN görülme sıklığının %3-50 ve semptomatik RN oranının ise %2-14 olduğu bildirilmektedir (17,86,87,89). Minniti ve ark. 2011 yılında < 3,5 cm, tek fraksiyonda stereotaksi uyguladıkları 310 serebral metastazlı 206 hastayı prospektif olarak değerlendirmişlerdir. RN oranı %24 olarak tespit edilmiş olup; %10'u semptomatik ve %14'ü ise asemptomatik olarak raporlanmıştır (86). Leyrat ve ark. 2012 ile 2016 yılları arasında 101 beyin metastazlı 87 hastaya 3 fraksiyonda uyguladıkları SRT sonrası RN gelişen hastaların, %5,9'unda semptomatik RN olduğunu bildirmişlerdir (90). Blonigen ve ark. 2010 yılında tek fraksiyonda stereotaksi ile tedavi ettikleri 63 hastanın 173 beyin metastazını retrospektif olarak analiz etmişlerdir. RN insidanslarının %14 olduğunu ve bunların %4'ünün asemptomatik, %10'unun ise semptomatik olduğunu bildirmişlerdir (14).

Çalışmamızda; beyin mean dozu, beynin (normal beyin-GTV) 8, 10, 12, 14, 16, 18, 21 Gy alan volümlerinin radyonekroz üzerine etkili olmadığı saptandı. Sadece asemptomatik radyonekroz alt grubunda V21 volümünün RN ile ilişkili olduğu bulundu. Kliniğimizde beyin metastazı stereotaksi uygulamalarında sağlıklı beyin-GTV volümlerinde 1, 2, 3, 4, 5 fraksiyonda 10 cc alan dozlar sırasıyla; 12 Gy, 16,2 Gy, 19,6 Gy, 21,5 Gy, 24,4 Gy altında tutulmaya çalışılmaktadır. Bu doz sınırlamalarına dikkat ettiğimiz için analizimizde hiçbir dozimetrik faktörü RN gelişmesinde prediktif faktör olarak tespit edemediğimizin kanaatindeyiz. Çalışmamızda; beyin dozları (V8-21) sağlam beyin dokusundan GTV dışlanarak elde edilmiştir. Literatüre baktığımız zaman yapılan çalışmalarda; 8-21 Gy alan beyin volümlerinin bazı çalışmalarda GTV dışlanarak (90), bazı çalışmalarda ise tedavi alanı dışlanmayarak elde edildiği belirtilmiştir (17,19,50). Bazı çalışmalarda ise

analiz edilen beyin volümünün tarifi yapılmamaktadır (**Tablo 19**) (14,86). Ayrıca analizlerden elde edilen volümler farklı çalışmalarda farklı cut-offlarda olup ortak bir değer elde edilmemiştir. Blonigen ve ark. yaptığı çalışmada; V8-16 volümlerinin semptomatik RN gelişmesinde en belirleyici risk faktörleri olduğu raporlanmıştır. V10 için 10,45 cm³ ve V12 için 7,85 cm³ cut-off olarak bildirilmiştir. Çalışmada beyin volümlerinin nasıl elde edildiğinden bahsedilmemiştir (14). Koryko ve ark. Gamma Knife datasında; semptomatik RN için V12 risk faktörü olarak tespit edilmiş olup V12 için cut-off değer >10 cm³ olarak belirtilmiştir (17). Sayan ve ark. yaptığı çalışmada; semptomatik RN'yi hedef volümün (PTV) , V100%, V50%, V10, V12'nin predikte ettiği raporlanmıştır (50). Minniti ve ark. ise; tüm RN vakalarında V10, 12, 14, 16'yı prediktif faktör olarak bildirmişlerdir. Özellikle V10'un >12,6 cm³ ve V12'nin >10,9 cm³ olmasının semptomatik RN riskini artırdığını raporlamışlardır (86). Leyrat ve ark. 2022 yılında KHDAK hastalarının beyin metastazlarında yaptığı retrospektif çalışmada; beyin-GTV volümlerinin RN ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (90). Biz de aynı şekilde çalışmamızda beyin volümleri ile RN arasında ilişki tespit edemedik.

Çalışmamızda lezyonun supratentorial ve oksipital lob yerleşimli olmasının RN riskini artırdığını tespit ettik. Supratentorial yerleşimli metastazlarda RN riski infratentorial olanlara göre 2,98 kat daha yüksek olarak bulundu. Veriler incelendiğinde infratentoriyal lezyonlarda, supratentoriyal lezyonlara göre daha çok fraksiyone radyoterapi uyguladığımızı tespit ettik. Tek fraksiyon ile multifraksiyon subgruplarında istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmedi. Oksipital lob metastazlarının hedef volümü (PTV) (5,40 cm³) diğer loblardaki lezyonların PTV'lerinden daha yüksek (frontal: 5,26 cm³, parietal: 4,23 cm³, temporal: 4,86 cm³ serebellum: 4,36 cm³) olmasına rağmen RN gelişiminde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Literatürde de tümör lokalizasyonu ile RN gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiş ancak hangi lokalizasyonda bu ilişkinin kuvvetli olduğu netleştirilememiştir (17,86). Koryko ve ark. yaptığı Gamma Knife çalışmasında; oksipital ve temporal lob yerleşimi RN gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (17). Minniti ve ark. çalışmasında ise parietal lob yerleşiminin RN'yi predikte ettiği raporlanmıştır (86).

Çalışmamızda GPA >2,06, SIR >5,72 ve RPA I olmasının RN gelişimini artıran risk faktörleri olduğu tespit edildi. SIR ölçümündeki 1 birimlik artış RN riskini 1,3 kat artırmaktadır. GPA ve SIR skorları yüksek olan hastaların beklenen sağkalımı daha uzun olduğu için kümülatif (semptomatik/aseptomatik) RN insidansının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda RN gelişme süresi ortalama 22,8 aydı (2,5-39,5). Yaşayan hastalarda; 6, 12, 18 ve 24 aylık RN gelişme oranı sırasıyla; %16,8, %41,4, %52,9, %66 idi. Takip süresi arttıkça RN insidansımız da artmıştır. Minniti ve ark; KPS ve RPA'nın RN gelişiminde prognostik faktör olduğunu vurgulanmışlardır (86). Leyrat ve ark. ise SIR, RPA, GPA ve DS-GPA ile RN arasında herhangi bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (90). Ayrıca literatürde GPA ve stereotaktik radyoterapi için daha spesifik skora olan SIR ile ilgili yeterli data bulunmamaktadır.

Çalışmamızda RN'nin, meme kanseri primerli hastalarda, diğer primer orjinlere göre daha fazla görüldüğü tespit edildi. Meme karsinomlu hastaların sağkalımı daha fazla olduğundan RN mekanizmalarının gelişebilmesi için yeterli süre olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde primer orjin ile ilgili net bir görüş bildirilmemiştir. Kohutek ve ark. çalışmasında KHDAK, melanom ve meme karsinomu dışındaki primer kanserlerin beyin metastazlarında RN'nin daha fazla geliştiği bildirilmiştir (92). Sneed ve ark. Gamma Knife ile tedavi ettikleri 2200 beyin metastazlı hastaların analizinde ise primer böbrek tümörü orjinini RN için prediktif faktör olarak bulmuşlardır (19).

Çalışmamızda eş zamanlı hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi kullanımına dair bilgi eksikliğinden dolayı bu faktörlerin RN üzerine etkisi tam olarak analiz edilememiştir. Literatürde eş zamanlı hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi kullanımı ile RN insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16,54,100). Priscilla ve ark. EGFR2-pozitif (HER2+) beyin metastazlı meme kanserli hastalarda Transtuzumab emtansin (T-DM1) ve SRS kombinasyonun kranial toksisitesini araştıran 45 hastalık çalışmada; 10 hastada (%22,2) semptomatik RN geliştiğini ve bunlardan 9'unun T-DM1 aldığını ayrıca T-DM1 ve stereotaksi kombinasyonunun RN riskini 13,5 kat artırdığını bildirmişlerdir (100). Geraud ve ark. yaptıkları çalışmada ise stereotaksi ve eş zamanlı T-DM1 uygulanan gruptaki hastaların

%50'sinde ve ardışık tedavi uygulanan hastaların %28,6'sında radyasyon nekrozu gözleendiği raporlanmıştır (16). Anker ve ark. yaptığı çalışmada ise; SRS öncesinde ve sonrasında BRAF inhibitörü kullanımının RN riskini artırmadığı fakat eş zamanlı kullanımı ile ilgili net bilginin olmadığını bildirmişlerdir (54).

Çalışmamızda vakaların yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, primer tümör histolojisi, SRS/SRT uygulanan metastazın beyin katmanına göre lokalizasyonu, tümör tedavi volümü (PTV), fraksiyonasyon, tedavi dozu, minimum doz, maksimum doz, BED 3-10 değerleri ile RN arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamız retrospektif olduğundan HT, DM ve hiperlipidemisinin varlığı ve komplikasyonları hakkında yeterli bilgi analiz edilememiştir. Literatürde HT, DM veya hiperlipidemi risk faktörü olarak bulunmuş olmasına rağmen fikir birliği bulunmamaktadır (19,50,90). Ayrıca ek hastalıkların RN riskini tam olarak hangi mekanizmalarla artırdığı da yeterince aydınlatılamamıştır. Sneed ve ark. Gamma Knife ile tedavi ettikleri 2200 beyin metastazlı hastaların analizinde; bağ doku hastalıklarının RN için prediktif faktör olduğunu bulmuşlardır (19). Sayan ve ark. yaptığı çalışmada; semptomatik RN'de DM ve tek fraksiyon ışınlamayı risk faktörü olarak tespit etmişlerdir (50). Leyrat ve ark. DM, HT ve dislipidemi olan hastaları analiz ettikleri çalışmada; RN'yi predikte eden tek faktörün dislipidemi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, RN patolojisinin ana sebebi olan vasküler hasarın dislipidemi ile indüklendiğini ve RT'nin hasarlı damarlarda inflamasyonu artırarak nekroza yol açtığı belirtilmektedir (90).

Literatüre baktığımızda hedef volüm, fraksiyonasyon, tümör çapı ve CI'nın RN ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14,19,50,86,92). Yukarıda da bahsettiğimiz üzere bu faktörler çalışmamızda prediktif faktör olarak bulunmadı. Kliniğimizde beyin metastazlarında genel olarak 0-1cm lezyonlarda 20-22Gy/1fx , 1,1-2cm 24Gy/2fx, 2,1-3cm 27Gy/3fx, 3,1-4cm 28-32Gy/4fx, 4,1-5cm lezyonlarda ise 30-35Gy/5fx şemaları kullanılmaktadır. Büyük tümörlerde fraksiyone tedaviler kullandığımızdan dolayı hedef volüm ve tümör çapının artışına bağlı oluşabilecek RN oranını azalttığımızı düşünmekteyiz. Literatürdeki çalışmalarda hedef volüm (PTV) ve tümör çapı tek fraksiyone RT çalışmalarında anlamlı bulunmuştur (19,86,92).

Ayrıca analizimizde SRS (%18,3) ve SRT grubunda (%18,5) RN insidansımızda anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Geç dönem toksisite için önemli olan BED3 değerlerimiz ve radyoterapi dozumuz SRS grubunda mean 147,4 ve 19,5Gy; SRT grubunda ise mean 92 ve 21,6 Gy idi. Küçük tümörlerde SRS ve büyük tümörlerde de fraksiyone tedaviler kullandığımız için RN insidansımızın benzer olduğu düşünmekteyiz. Loo ve ark. çalışmasında; hipofraksiyone grupta RN insidansının SRS grubuna göre daha fazla olduğunu (%6,4 vs %1) bildirmişlerdir. Ayrıca BED3 ve RT dozları ise SRS grubunda 79,3 ve mean 14 Gy, SRT grubunda ise 82,4 ve mean 23,31 Gy olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada RN'nin SRT grubunda fazla olması; daha büyük tümörlerin SRT grubunda olmasına ve SRS dozunun 14 Gy gibi düşük dozda olmasına bağlanmıştır (87). Donovan ve ark. yaptığı çalışmada RN insidansının, çalışmamız ile benzer şekilde SRS ve SRT gruplarında aynı oranda olduğunu raporlamışlardır (15).

Ek olarak çalışmamızda CI ortalamamız 1,27 olup RTOG ve ICRU 91 standartlarına uymaktadır. CI'nın RN'yi predikte eden faktör olarak bulunduğu Blonigen ve ark. çalışmasında; ilk başta CI ortalaması 2,45 olup, 13 lezyonda CI 4'ten büyük olduğu için o veriler analizden çıkartılarak CI ortalamalarını 1,9 olarak bildirilmiştir (14). Minniti ve ark. çalışmasında (86) ise CI 1,6 olup; her iki çalışmada da yüksek bulunmuştur. Stereotaksi tedavi planlamasında mutlaka değerlendirilmesi gereken faktörlerden olan CI; Paddick göre; reçetelendirilen dozun kapsadığı hedef hacmin karesinin hem tedavi volümüne hem de reçetelendirilen izodoz hacmine oranı olup, 1'e yakın olması istenmektedir (83,84). Çalışmamızda ortalama CI'mızın (1,27) 1'e çok yakın olması, verilen dozun hedef hacmi daha doğru sardığını ve böylece sağlam beyin parakiminde daha iyi doz düşüşü sağladığımızı göstermektedir. Sağlam dokuda hızlı doz düşüşü olması RT'nin beyin hasarı yapma olasılığını azaltmaktadır. Sonuç olarak RN ve özellikle semptomatik RN insidansımızın daha az görüldüğünü düşünmekteyiz.

Tablo 19. Stereotaktik Radyoterapi ve Radyonekroz çalışmaları

Çalışma	Cihaz	Hasta/ metastaz sayısı	Doz/Fx	Önceki Tedavi	RN gelişme zamanı	RN riski Semptomatik Asemptomatik	İlişkili Faktörler	Beyin volüm oluşumu
Blonigen ve ark. (14)	Linak bazlı SRS	63/173 Beyin Metastazı	Mean 18/1 HI:1,22 CI :2,45	%63 TBRT	---	%14 %10 S-RN %4 AS-RN	CI V8-16 Semp. RN; V8-16 V10>10,45 cm ³ V12>7,85 cm ³	Bahsedilmemiş
Kortyko ve ark. (17)	Gamma Knife	129/198 Beyin Metastazı/ Primer tümör	Mean17/1	WBRT	---	---	S- RN; Oksipital lob Temporal lob Erkek cins. TBRT V12>10 cm³	Tüm Beyin
Sneed ve ark. (19)	Gamma Knife	435/2200 Beyin Metastazı	---	TBRT/SRS	---	%5,4	TBRT/SRS öyküsü Tümör volümü V12 Gy RCC	Tüm Beyin

Tablo 19'un devamı;

Çalışma	Cihaz	Hasta/ metastaz sayısı	Doz/Fx	Önceki Ted.	RN gelişme zamanı	RN riski Semp./Asemp .	İlişkili Faktörler	Beyin volüm oluşumu
Sayan ve ark. (50)	Linak bazlı SRS /SRT	170/323 Beyin Metastazı	---	---	---	%7 S- RN	S-RN; Tek fx, DM, Hedef volüm (PTV), V50%, V10%, V10, V12	Tüm Beyin
Minniti ve ark. (86)	Linak bazlı SRS	206/310 Beyin Metastazı	Mean18/1 HI:1,1 CI :1,6	Yok	11-10 ay	%24 %10 S-RN %14 AS-RN	KPS, RPA Parietal lob Tm volümü V10-16 S-RN; V10>12,6 cm ³ V12>10,9 cm ³	Bahsedilmemiş
Leyrat ve ark. (90)	Linak bazlı HSRT	87/101 KHDAK Beyin metastazı	Mean 23,1/3	TBRT	---	%5,9 S-RN	Dislipidemi **V8-21 ilişkisiz	Beyin-GTV
Kohutek ve ark (92)	Linak bazlı SRS	160/271 Beyin Metastazı	---	TBRT	---	%25,8 %17,3 S-RN %8,5 AS-RN	Tümör çapı, TBRT, Prescription, KHDAK, meme melanom dışı	Bahsedilmemiş

S-RN: Semptomatik Radyonekroz, AS-RN: Asemptomatik Radyonekroz, Fx:Fraksiyon

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Birinci ve en önemli kısıtlılığımız çalışmamızın retrospektif olmasıdır. İkinci olarak hastaların eş zamanlı hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi kullanımına dair veri eksikliğimizdir. Üçüncüsü ise; hastalara ait ek hastalıklar ve bu hastalıkların komplikasyonlarının tam olarak bilinmemesidir.



7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmamızda, kliniğimizdeki farklı primer orjinlerden kaynaklanan beyin metastazlı hasta grubunda SRS/SRT sonrası gelişen RN oranını ve etkili olan faktörleri araştırdık.

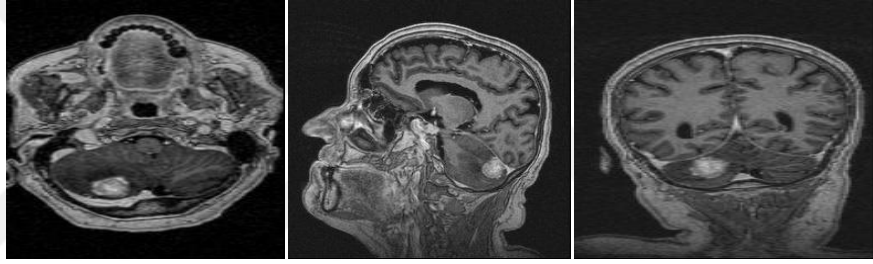
1. RPA-I, GPA ve SIR'ın yüksek olmasının sağkalımı artıracığından dolayı RN insidansını artırdığını,
2. Takip süresi arttıkça RN ile karşılaşma oranının arttığını,
3. Beyin-GTV volümlerinin RN için prediktif olmadığını,
4. Meme kanserli hastalarda RN'nin daha fazla görüldüğünü,
5. RN insidansının sık olmakla beraber kliniğe yansımalarının (semptomatik RN oranının) daha az olduğunu,
6. RN'yi predikte eden faktörlerin net olmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak kranial stereotaktik radyoterapi uygulanan vakalarda RN önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Yeni tedavi protokolleriyle artan sağkalımlardan dolayı RN görülme sıklığının artması beklenmektedir. KS kullanımı ile RN ve özellikle semptomatik RN arasındaki ilişkiyi açıklamak için ek çalışmalar gerekmektedir. Predikte eden faktörlerin tam olarak belirlenebilmesi için; çok merkezli, prospektif ve ortak verilerin kullanıldığı geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

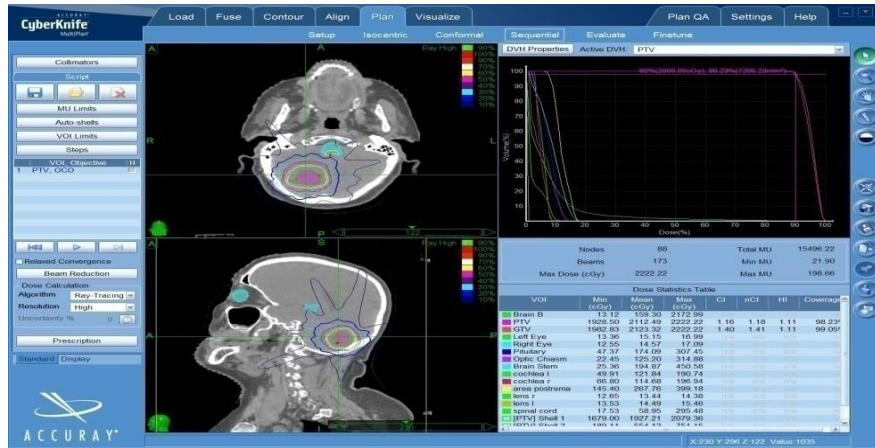
8. OLGU ÖRNEKLERİ

8.1. TAM YANIT OLGUSU

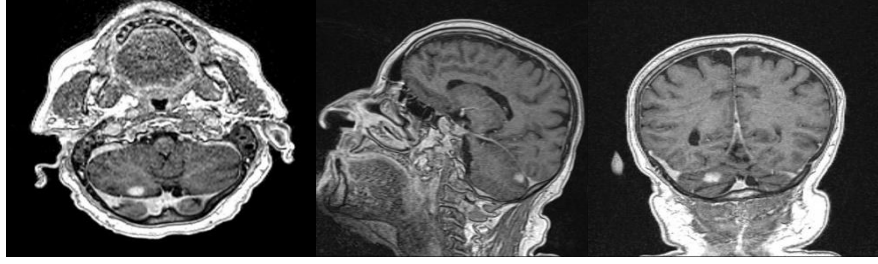
63 yaşında, RPA-1, kadın hasta metastatik meme kanseri tanısıyla Herceptin+Paklitaksel kemoterapisi almaktadır. Rutin çekilen kontrastlı beyin MRG'de sağ posterior serebellar bölgede yoğun kontrast tutan 20 mm metastaz ile uyumlu kitle tespit ediliyor (Şekil 22). Radyoterapi için kliniğimize yönlendirilen hastanın sağ serebellar kitlesine 18.01.2019'da 2 fraksiyonda 20Gy SRT uygulanmıştır (Şekil 23). Hastanın 3. ay kontrol kontrastlı beyin MRG'de parsiyel yanıtı (Şekil 24) sırasıyla 12, 18 ve 36. ay MRG'lerde ise tam yanıtı görülmektedir (Şekil 25-27). Hasta analiz esnasında takipte olup, kranial patolojisi bulunmamaktadır.



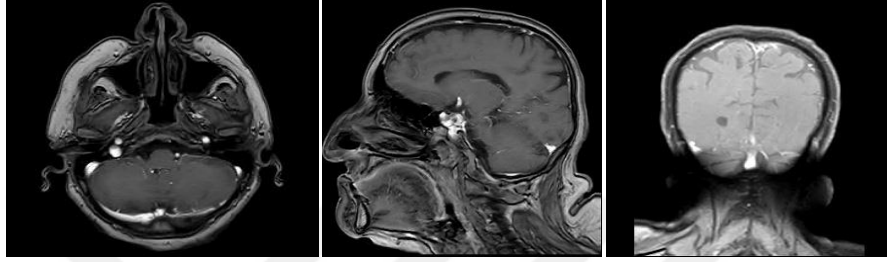
Şekil 22. RT öncesi MRG (13.01.2019)



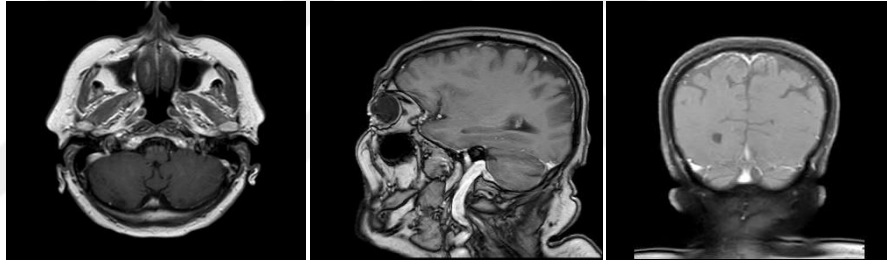
Şekil 23. RT planlama görüntüsü



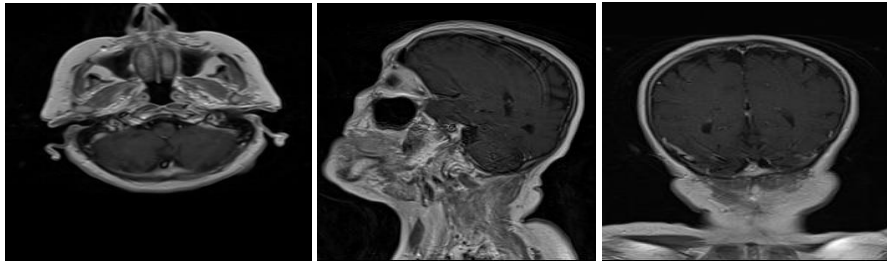
Şekil 24. RT sonrası 3. ay kontrol MRG (12.05.2019)



Şekil 25. RT sonrası 12. ay kontrol MRG (21.05.2020)



Şekil 26. RT sonrası 18. ay kontrol MRG (25.09.2020)

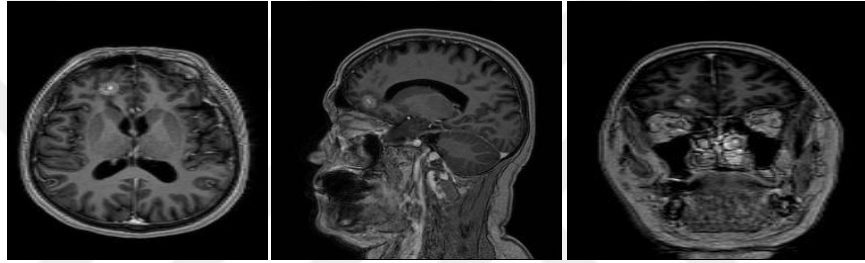


Şekil 27. RT sonrası 36. ay kontrol MRG (12.02.2021)

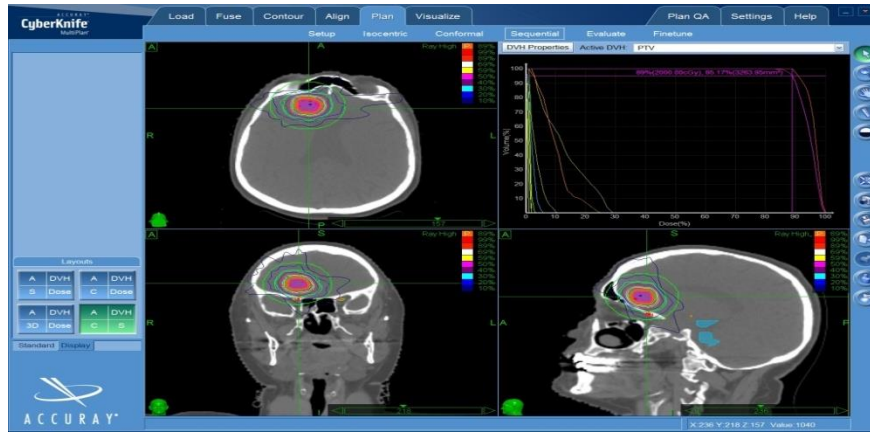
8.2. RADYONEKROZ OLGUSU

49 yaşında, RPA–2, kadın hasta metastatik meme kanseri tanısıyla takip altında iken unutkanlık şikayeti ile çekilen Beyin MRG’de sağ frontal bölgede 12 mm çapında metastaz ile uyumlu görüntü saptanıyor (**Şekil 28**). Kliniğimize SRS için yönlendirilen hastanın sağ frontal kitlesine 18.06.2016’da 1 fraksiyonda 20Gy

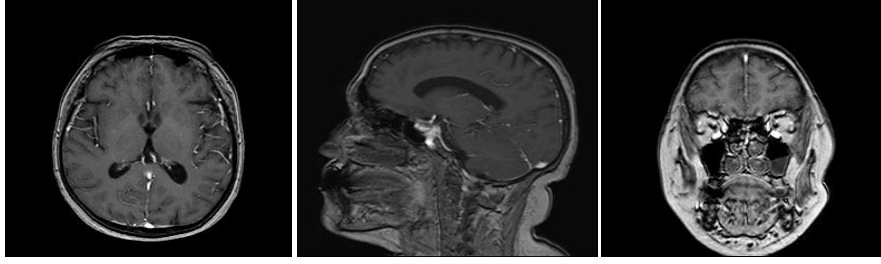
SRS uygulanmıştır (Şekil 29). 3. ve 6. ay kontrol kontrastlı beyin MRG’de tam yanıt alınmıştır (Şekil 30-31). Takiplerinde sol kolda uyuşukluk olması nedeniyle 24.11.2017’de çekilen MRG’de progresyon saptanması üzerine yakın takibe alınmıştır (Şekil 32). 16.04.2018 MR-S’de lipid-laktat pikleri ve NAA, Cho ve Cr azalma görülerek, RN ile uyumlu olarak raporlanmıştır (Şekil 33). Takibe alınan hastanın şikayetlerinin artması üzerine 17.05.2018’de hastanemizde opere edilmiştir. Operasyon patolojisinde; hemoraji ve geniş nekroz alanları çevresinde reaktif gliozis, vasküler proliferasyon ve fibrinoid nekroz alanları olan RN ile uyumlu olarak belirtilmiştir (Şekil 34). Hasta analiz esnasında takipte olup kranial patolojisi bulunmamaktadır.



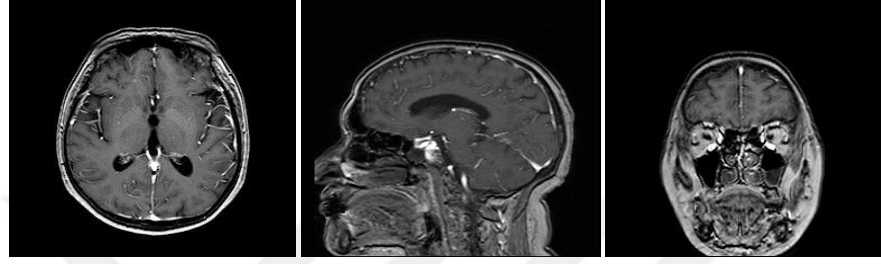
Şekil 28. RT öncesi MRG (15.06.2016)



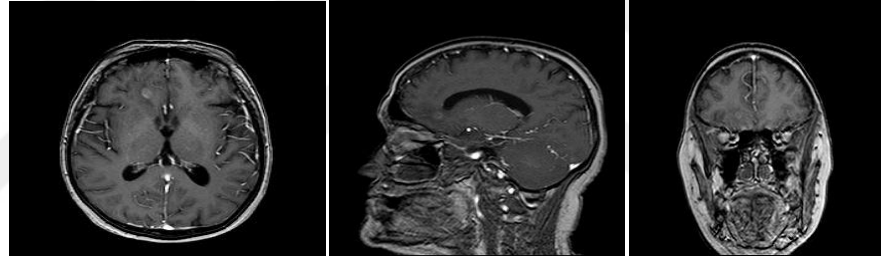
Şekil 29. RT planlama görüntüsü



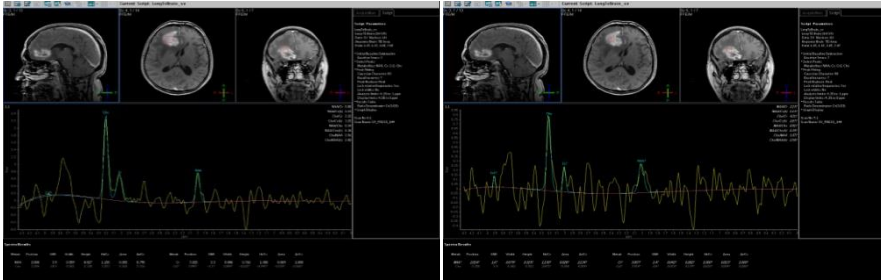
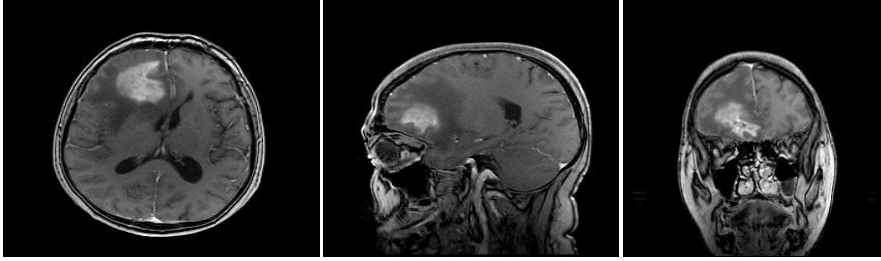
Şekil 30. RT sonrası görüntü 3. ay kontrol MRG (07.12.2016)



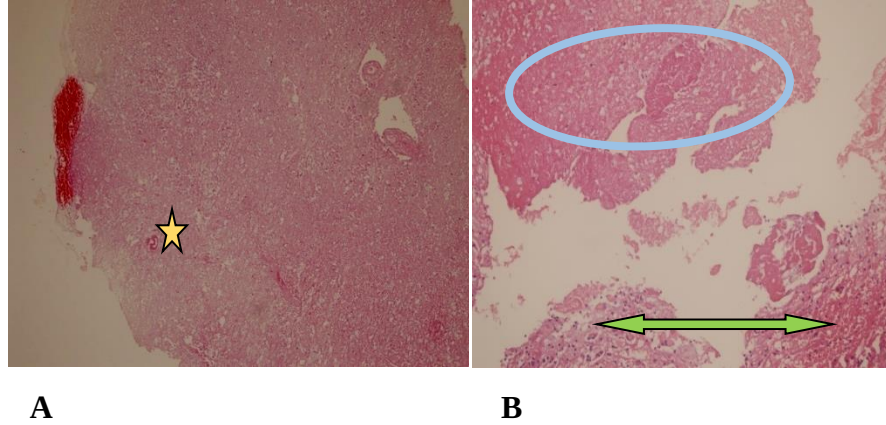
Şekil 31. RT sonrası görüntü 6. ay kontrol MRG (15.07.2017)



Şekil 32. RT sonrası 12. ay kontrol MRG (24.11.2017)



Şekil 33. RT sonrası MR-Spektroskopisi (16.04.2018)



Şekil 34. Patoloji görüntüsü

Sağ frontal SRS sonrası progresse olan lezyonun radyonekroz görüntüleri
Radyonekroz görüntüleri A 10X ve B 20X büyütme, H&E ile elde edilmiştir. **A.** Glial hücrelerde azalma, ödem, fibrinoid nekroz (★ yıldız işaretli) **B.** Ödemli, çekirdeğini koruyan glial yapı (↔ çift taraflı ok işaretli) ile sol üst kısımda çekirdeğini kaybetmiş RN alanı (○ elips işaretli)

8.3. PROGRESYON OLGUSU

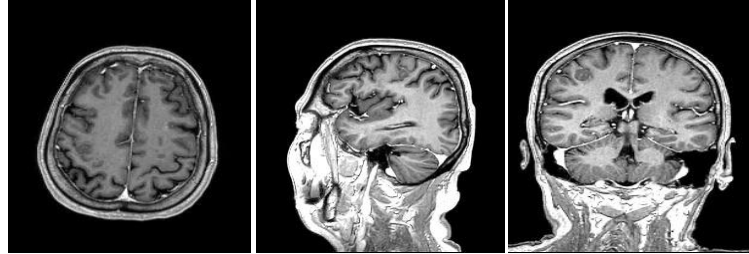
71 yaşında, RPA-2, kadın hasta metastatik kolon kanseri tanısıyla FOLFİRİ+Bevacizumab kemoterapisi almaktadır. Baş ağrısı ve nöbet geçirmesi nedeniyle çekilen kontrastlı beyin MRG’de sağ parietal bölgede periferik kontrastlanmasa olan 10 mm çapında metastaz uyumlu kitle tespit edilerek radyoterapi amacıyla kliniğimize yönlendiriliyor (**Şekil 35**). Hastanın kitlesine kliniğimizde 01.12.2020’de 20 Gy SRS uygulanmıştır (**Şekil 36**). SRS sonrası 3. , 6. ve 10. ay kontrastlı beyin MRG’de parsiyel yanıt alınmıştır (**Şekil 37-39**). Hastanın epileptik nöbetleri olması üzerine 29.12.2021’de çekilen MRG’lerinde SRS uygulanan bölgede ortası hipointens, çevresi kontraslanan, etrafı yoğun ödemli 25 mm çapında progresse kitle tespit edilip, yakın takibe alınmıştır (**Şekil 40**). 17.02.2022 çekilen MS’de NAA’da hafif bir düşüş Cho/NAA, Cho/Cr oranlarında hafifçe artış ve laktat-lipit pikleri mevcut olmayan kitle tümör progresyonu ile uyumlu olarak yorumlanmıştır (**Şekil 41**). 01.03.2022’de opere olan hastanın patolojisinde; beyin parankiminde kolon glandüler hücreleri tespit edilmiş, yapılan immünohistokimyasal boyamada kolon spesifik CDX2 ile pozitif boyanmış olup kolon kanseri tümör metastazı ile uyumlu olarak raporlanmıştır (**Şekil 42**). Hasta analiz esnasında takipte olup, kranial patolojisi bulunmamaktadır.



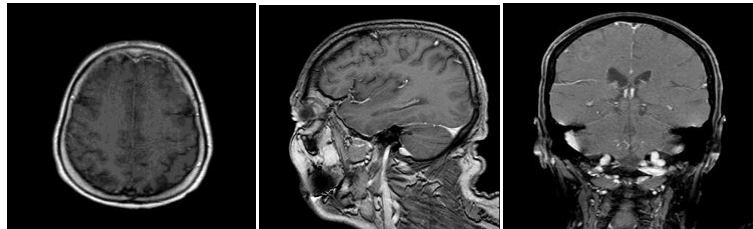
Şekil 35. RT öncesi MRG (26.11.2020)



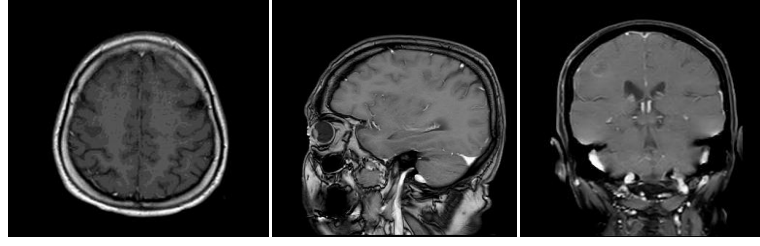
Şekil 36. RT planlama görüntüsü



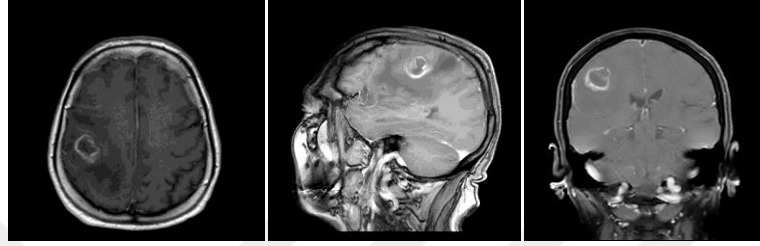
Şekil 37. RT sonrası 3. ay kontrol MRG (16.03.2021)



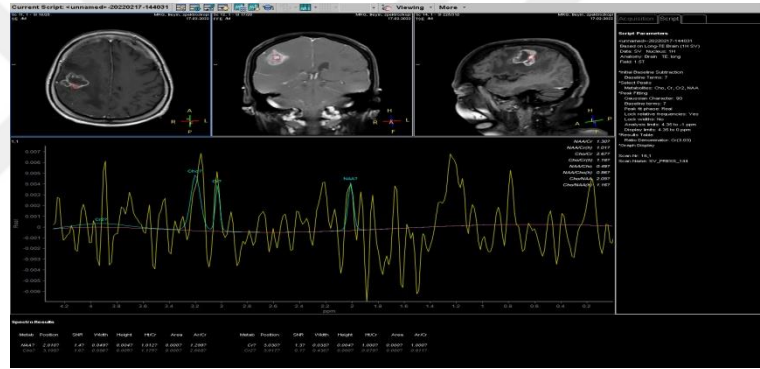
Şekil 38. RTsonrası 6. ay kontrol MRG (25.06.2021)



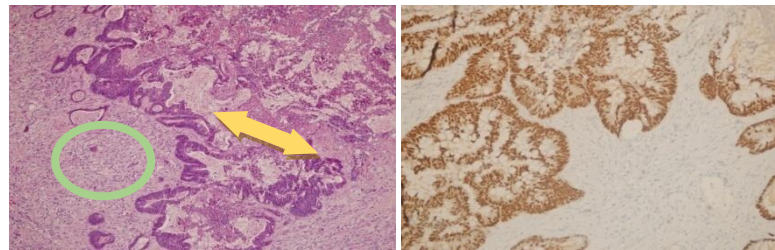
Şekil 39. RT sonrası 10. ay kontrol MRG (20.10.2021)



Şekil 40. RT sonrası 12. ay kontrol MRG (29.12.2021)



Şekil 41. RT sonrası MR-Spektroskopisi (17.02.2022)



A

B

Şekil 42. Patoloji görüntüsü

Sağ frontal SRS sonrası progresse lezyonun kolon karsinom metastazı nüksü görüntüleri **A** 10X büyütme H&E ve **B** 20X büyütme CDX2 boyama ile elde edilmiştir. **A.** Beyin parankim dokusu ( elips işaretli) içinde kolon glandüler yapıları ( iki yönlü ok işaretli) **B.** Kolon glandüler hücrelerine spesifik CDX2 ile boyama

KAYNAKLAR

1. Nathoo, N., Chahlavi, A., Barnett, G. H., & Toms, S. A. (2005). Pathobiology of brain metastases. *Journal of clinical pathology*, 58(3), 237-242.
2. Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L. et al. (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1-26.
3. Vogelbaum, M. A., Brown, P. D., Messersmith, H., Brastianos, P. K., Burri, S., Cahill, D. et al. (2022). Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline.
4. Soffiatti, R., Abacioglu, U., Baumert, B., Combs, S. E., Kinhult, S., Kros, J. M. et al. (2017). Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro-oncology*, 19(2), 162-174.
5. Noh, T., & Walbert, T. (2018). Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handbook of clinical neurology*, 149, 75-88.
6. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Walsh, J. W., Dempsey, R. J., Maruyama, Y., Kryscio, R. J. et al. (1990). A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *New England Journal of Medicine*, 322(8), 494-500.
7. Tsao, M. N., Xu, W., Wong, R. K., Lloyd, N., Laperriere, N., Sahgal, A. Et al. (2018). Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
8. Andrews, D. W., Scott, C. B., Sperduto, P. W., Flanders, A. E., Gaspar, L. E., Schell, M. C. et al. (2004). 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. *The Lancet*, 363(9422), 1665-1672.
9. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951 Dec 13;102(4):316-9. PMID: 14914373.
10. Fanous, A. A., Prasad, D., Mathieu, D., & Fabiano, A. J. (2017). Intracranial stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 63(1), 61-82.
11. Sheline, G. E., Wara, W. M., & Smith, V. (1980). Therapeutic irradiation and brain injury. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 6(9), 1215-1228. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90175-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90175-3)
12. Perry, A., & Schmidt, R. E. (2006). Cancer therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature. *Acta neuropathologica*, 111(3), 197-212.
13. Soussain, C., Ricard, D., Fike, J. R., Mazon, J. J., Psimaras, D., & Delattre, J. Y. (2009). CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The lancet*, 374(9701), 1639-1651.

14. Blonigen, B. J., Steinmetz, R. D., Levin, L., Lamba, M. A., Warnick, R. E., & Breneman, J. C. (2010). Irradiated volume as a predictor of brain radionecrosis after linear accelerator stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 77(4), 996-1001.
15. Donovan, E. K., Parpia, S., & Greenspoon, J. N. (2019). Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. *Current Oncology*, 26(3), 328-333.
16. Geraud, A., Xu, H. P., Beuzeboc, P., & Kirova, Y. M. (2017). Preliminary experience of the concurrent use of radiosurgery and T-DM1 for brain metastases in HER2-positive metastatic breast cancer. *Journal of neuro-oncology*, 131(1), 69-72.
17. Korytko, T., Radivoyevitch, T., Colussi, V., Wessels, B. W., Pillai, K., Maciunas, R. J. et al. (2006). 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(2), 419-424.
18. Buchpiguel, C. A., Alavi, J. B., Alavi, A., & Kenyon, L. C. (1995). PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. *Journal of Nuclear Medicine*, 36(1), 159-164.
19. Sneed, P. K., Mendez, J., Vemer-van den Hoek, J. G., Seymour, Z. A., Ma, L., Molinaro, A. M. et al. (2015). Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *Journal of neurosurgery*, 123(2), 373-386.
20. Lupattelli, M., Ali, E., Ingrosso, G., Saldi, S., Fulcheri, C., Borghesi, S. et al. (2020). Stereotactic radiotherapy for brain metastases: imaging tools and dosimetric predictive factors for radionecrosis. *Journal of Personalized Medicine*, 10(3), 59.
21. Huang, J., Wang, A. M., Shetty, A., Maitz, A. H., Yan, D., Doyle, D. et al. (2011). Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magnetic resonance imaging*, 29(7), 993-1001.
22. Langen, K. J., Galldiks, N., & Hattingen, E. (2017). Shah NJ. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol*, 13(5), 279-89.
23. Grosu, A. L., Astner, S. T., Riedel, E., Nieder, C., Wiedenmann, N., Heinemann, F. et al. (2011). An interindividual comparison of O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)-and L-[Methyl-11C] methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 81(4), 1049-1058.

24. Campos, B., Neumann, J. O., Hubert, A., Adeberg, S., El Shafie, R., von Deimling, A., ... & Unterberg, A. (2020). Analysis of a surgical series of 21 cerebral radiation necroses. *World Neurosurgery*, 137, e462-e469.
25. Gonzalez, J., Kumar, A. J., Conrad, C. A., & Levin, V. A. (2007). Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 67(2), 323-326.
26. Yonezawa, S., Miwa, K., Shinoda, J., Nomura, Y., Asano, Y., Nakayama, N. et al. (2014). Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis. *Journal of neuro-oncology*, 119(1), 101-109.
27. Glantz, M. J., Burger, P. C., Friedman, A. H., Radtke, R. A., Massey, E. W., & Schold, S. C. (1994). Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*, 44(11), 2020-2020.
28. Buboltz, J. B., & Tadi, P. (2017). Hyperbaric Treatment Of Brain Radiation Necrosis.
29. Hong, C. S., Beckta, J. M., Kundishora, A. J., Elsamadicy, A. A., & Chiang, V. L. (2020). Laser interstitial thermal therapy for treatment of cerebral radiation necrosis. *International Journal of Hyperthermia*, 37(2), 68-76.
30. Feuvret, L., Noël, G., Mazon, J. J., & Bey, P. (2006). Conformity index: a review. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 64(2), 333-342.
31. Suhail, Y., Cain, M. P., Vanaja, K., Kurywchak, P. A., Levchenko, A., & Kalluri, R. (2019). Kshitiz. Systems biology of cancer metastasis. *Cell Syst*, 9(2), 109-127.
32. Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Journal of neuro-oncology*, 75(1), 5-14.
33. Mitchell, D. K., Kwon, H. J., Kubica, P. A., Huff, W. X., O'Regan, R., & Dey, M. (2022). Brain metastases: An update on the multi-disciplinary approach of clinical management. *Neurochirurgie*, 68(1), 69-85.
34. Pope, W. B. (2018). Brain metastases: neuroimaging. *Handbook of clinical neurology*, 149, 89-112.
35. Noh, T. & Walbert, T. (2018). Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handbook of clinical neurology*, 149, 75-88.
36. Friendlander, A. H., & Ettinger, R. L. (2009). Karnofsky performance status scale. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 29(4), 147-148.

37. Gaspar, L., Scott, C., Rotman, M., Asbell, S., Phillips, T., Wasserman, T. et al.. (1997). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 37(4), 745-751.
38. Serizawa, T., Higuchi, Y., Nagano, O., Hirai, T., Ono, J., Saeki, N., & Miyakawa, A. (2012). Testing different brain metastasis grading systems in stereotactic radiosurgery: Radiation Therapy Oncology Group's RPA, SIR, BSBM, GPA, and modified RPA. *Journal of neurosurgery*, 117(Special_Suppl), 31-37.
39. Weltman, E., Salvajoli, J. V., Brandt, R. A., de Moraes Hanriot, R., Prisco, F. E., Cruz, J. C., ... & Wajsbrot, D. B. (2000). Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 46(5), 1155-1161.
40. Sperduto, P. W., Chao, S. T., Sneed, P. K., Luo, X., Suh, J. et al. (2010). Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 77(3), 655-661.
41. Kralik, S. F., Kamer, A. P., & Ho, C. Y. (2015). Diagnostic imaging of intracranial metastasis. *Current problems in cancer*, 39(2), 99-112.
42. Trinh, A., Wintermark, M., & Iv, M. (2021). Clinical Review of Computed Tomography and MR Perfusion Imaging in Neuro-Oncology. *Radiologic Clinics*, 59(3), 323-334.
43. Leung, D., Han, X., Mikkelsen, T., & Nabors, L. B. (2014). Role of MRI in primary brain tumor evaluation. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 12(11), 1561-1568.
44. Ryken, T. C., McDermott, M., Robinson, P. D., Ammirati, M., Andrews, D. W., Asher, A. L. et al. (2010). The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology*, 96(1), 103-114.
45. Langley, R. E., Stephens, R. J., Nankivell, M., Pugh, C., Moore, B., Navani, N. et al. (2013). Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: Does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? *Clinical Oncology*, 25(3), e23-e30.
46. MacGee, E. E. (1971). Surgical treatment of cerebral metastases from lung cancer: the effect on quality and duration of survival. *Journal of neurosurgery*, 35(4), 416-420.
47. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Dempsey, R. J., Mohiuddin, M., Kryscio, R. J., ... & Young, B. (1998). Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *Jama*, 280(17), 1485-1489.
48. Kocher, M., Soffietti, R., Abacioglu, U., Villa, S., Fauchon, F., Baumert, B. G. et al. (2011). Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection

- of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(2), 134.
49. Lo, S. S., Chang, E. L., & Sahgal, A. (2017). Radiosurgery for resected brain metastases—a new standard of care? *The Lancet Oncology*, 18(8), 985-987.
 50. Sayan, M., Şahin, B., Mustafayev, T. Z., Kefelioğlu, E. Ş. S., Vergalasova, I., Gupta, A., ve ark. (2021). Risk of symptomatic radiation necrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Neurocirugía*, 32(6), 261-267.
 51. Mahajan, A., Ahmed, S., McAleer, M. F., Weinberg, J. S., Li, J., Brown, P. et al. (2017). Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology*, 18(8), 1040-1048.
 52. Korfel, A., & Thiel, E. (1999). Chemotherapy of brain metastases. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 33, 343–348.
 53. Dempke, W. C., Edvardsen, K., Lu, S., Reinmuth, N., Reck, M., & Inoue, A. (2015). Brain metastases in NSCLC—are TKIs changing the treatment strategy? *Anticancer research*, 35(11), 5797-5806.
 54. Anker, C. J., Grossmann, K. F., Atkins, M. B., Suneja, G., Tarhini, A. A., & Kirkwood, J. M. (2016). Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 95(2), 632-646..
 55. Wilson, E. H., Weninger, W., & Hunter, C. A. (2010). Trafficking of immune cells in the central nervous system. *The Journal of clinical investigation*, 120(5), 1368-1379.
 56. Ortholan, C., Estivalet, S., Barillot, I., Costa, A., Gérard, J. P., & SFRO (2007). Guide des procédures de radiothérapie externe 2007 [Guide for external beam radiotherapy. Procedures 2007]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 11(6-7), 329–330.
 57. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*. 1954 Jul;7(4):682-9.
 58. Li, J., Bentzen, S. M., Renschler, M., & Mehta, M. P. (2007). Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *Journal of Clinical Oncology*, 25(10), 1260-1266.
 59. National Comprehensive Cancer Network. (2022). NCCN Guidelines Central Nervous System: Cancers.

60. Aoyama, H., Shirato, H., Tago, M., Nakagawa, K., Toyoda, T., Hatano, K. et al. (2006). Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*, 295(21), 2483-2491.
61. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K. et al. (2016). Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *Jama*, 316(4), 401-409.
62. Chang, E. L., Wefel, J. S., Hess, K. R., Allen, P. K., Lang, F. F., Kornguth, D. G. et al (2009). Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 10(11), 1037-1044.
63. Suh, J. H. (2014). Hippocampal-avoidance whole-brain radiation therapy: a new standard for patients with brain metastases? *Journal of Clinical Oncology*, 32(34), 3789.
64. Gondi, V., Pugh, S. L., Tome, W. A., Caine, C., Corn, B., Kanner, A. et al. (2014). Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology*, 32(34), 3810.
65. Brown, P. D., Pugh, S., Laack, N. N., Wefel, J. S., Khuntia, D., Meyers, C. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). (2013). Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-oncology*, 15(10), 1429-1437.
66. Leksell, L. (1983). Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 46(9), 797-803.
67. Shaw, E., Scott, C., Souhami, L., Dinapoli, R., Kline, R., Loeffler, J. et al. (2000). Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 47(2), 291-298.
68. Graber, J. J., Cobbs, C. S., & Olson, J. J. (2019). Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Use of Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*, 84(3), E168–E170.
69. Chen, W. C., Baal, U. H., Baal, J. D., Pai, J. S., Boreta, L., Braunstein, S. E., & Raleigh, D. R. (2021). Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, 7(7), 1033-1040.
70. Shaw, E., Scott, C., Souhami, L., Dinapoli, R., Bahary, J. P., Kline, R et al. (1996). Radiosurgery for the treatment of previously irradiated recurrent primary brain tumors and

- brain metastases: initial report of radiation therapy oncology group protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology* biology* physics*, 34(3), 647-654.
71. Lippitz, B., Lindquist, C., Paddick, I., Peterson, D., O'Neill, K., & Beane, R. (2014). Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer treatment reviews*, 40(1), 48-59.
 72. Sahgal, A., Aoyama, H., Kocher, M., Neupane, B., Collette, S., Tago, M., ... & Chang, E. L. (2015). Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 91(4), 710-717.
 73. Yamamoto, M., Serizawa, T., Shuto, T., Akabane, A., Higuchi, Y., Kawagishi, J. et al. (2014). Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *The Lancet Oncology*, 15(4), 387-395.
 74. Muacevic, A., Kreth, F. W., Horstmann, G. A., Schmid-Elsaesser, R., Wowra, B., Steiger, H. J. Et al. (1999). CLINICAL ARTICLES:-Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary single cerebral metastases of small diameter. *Journal of Neurosurgery*, 91(1), 35-43.
 75. Cheng, Y., Lin, Y., Long, Y., Du, L., Chen, R., Hu, T. et al. (2022). Is the CyberKnife® radiosurgery system effective and safe for patients? An umbrella review of the evidence. *Future Oncology*, 18(14), 1777-1791.
 76. Seung, S. K., Larson, D. A., Galvin, J. M., Mehta, M. P., Potters, L., Schultz, C. J. et al. (2013). American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *American journal of clinical oncology*, 36(3), 310–315.
 77. Benedict, S. H., Yenice, K. M., & Followill, D. (2010). AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 101: stereotactic body radiation therapy. *Med Phys*, 37, 4078-4101.
 78. International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU, 1993.
 79. Washington, D. C. (1999). International Commission on Radiation Units and Measurements: ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy.
 80. Hodapp, N. (2012). The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]*, 188(1), 97-99.
 81. Brouwer, C. L., Steenbakkers, R. J., Bourhis, J., Budach, W., Grau, C., Grégoire, V. et al. (2015). CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA,

- EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*, 117(1), 83-90.
82. Hanna, G. G., Murray, L., Patel, R., Jain, S., Aitken, K. L., Franks, K. N. et al. (2018). UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clinical Oncology*, 30(1), 5-14.
 83. Wilke, L., Andratschke, N., Blanck, O., Brunner, T. B., Combs, S. E., Grosu, A. L., ... & Guckenberger, M. (2019). ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Strahlentherapie und Onkologie*, 195(3), 193-198.
 84. Paddick, I. (2000). A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *Journal of neurosurgery*, 93(supplement_3), 219-222.
 85. Sha, L., Cao, Q., Lv, L., & Fan, G. (2014). Cerebral radiation injury and changes in the brain tissues of rat models with glioma. *Tumor Biology*, 35(3), 2379-2382.
 86. Minniti, G., Clarke, E., Lanzetta, G., Osti, M. F., Trasimeni, G., Bozzao, A. et al.. (2011). Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiation oncology*, 6(1), 1-9.
 87. Loo, Maxime, et al. "Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study." *Clinical & Experimental Metastasis* 37.3 (2020): 425-434.
 88. Lampert, P., Tom, M. I., & Rider, W. D. (1959). Disseminated demyelination of the brain following Co60 (gamma) radiation. *Archives of pathology*, 68, 322–330.
 89. Kureshi, S. A., Hofman, F. M., Schneider, J. H., Chin, L. S., Apuzzo, M. L., & Hinton, D. R. (1994). Cytokine expression in radiation-induced delayed cerebral injury. *Neurosurgery*, 35(5), 822-830.
 90. Leyrat, B., Khalill, T., Lemaire, J. J., Casile, M., Molnar, I., Dedieu, V. et al. (2022). Local control and radionecrosis of brain metastases from non–small-cell lung cancer treated by hypofractionated stereotactic radiotherapy: Evaluation of predictive factors. *Clinical and Translational Radiation Oncology*.
 91. Dequesada, I. M., Quisling, R. G., Yachnis, A., & Friedman, W. A. (2008). Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study. *Neurosurgery*, 63(5), 898-904.
 92. Kohutek, Z. A., Yamada, Y., Chan, T. A., Brennan, C. W., Tabar, V., Gutin, P. H. et al. (2015). Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Journal of neuro-oncology*, 125(1), 149-156.

93. Zikou, A., Sioka, C., Alexiou, G. A., Fotopoulos, A., Voulgaris, S., & Argyropoulou, M. I. (2018). Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas. *Contrast media & molecular imaging*, 2018.
94. Galldiks, N., Stoffels, G., Filss, C. P., Piroth, M. D., Sabel, M., Ruge, M. I. et al. (2012). Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(9), 1367-1374.
95. Zhuo, X., Huang, X., Yan, M., Li, H., Li, Y., Rong, X. et al. (2019). Comparison between high-dose and low-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with brain necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 137, 16-23.
96. Levin, V. A., Bidaut, L., Hou, P., Kumar, A. J., Wefel, J. S., Bekele, B. N. et al. (2011). Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 79(5), 1487-1495.
97. Ranpura, V., Hapani, S., & Wu, S. (2011). Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Jama*, 305(5), 487-494.
98. Lin, N. U., Lee, E. Q., Aoyama, H., Barani, I. J., Barboriak, D. P., Baumert, B. G. Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) group. (2015). Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *The lancet oncology*, 16(6), e270-e278.
99. Cox, J. D. (1995). Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 1341-1346.
100. Stumpf, P. K., Cittelly, D. M., Robin, T. P., Carlson, J. A., Stuhr, K. A., Contreras-Zarate, M. J. et al. (2019). Combination of Trastuzumab Emtansine and Stereotactic Radiosurgery Results in High Rates of Clinically Significant Radionecrosis and Dysregulation of Aquaporin-4T-DM1+ SRS Results in High Rates of Radionecrosis. *Clinical Cancer Research*, 25(13), 3946-3953.

EKLER

EK-1. S.B.Ü. TEZ ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.12.2020-E.45400



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-11311215-302.14.01-
Konu : Dr. Bedriye DOĞAN'ın Tez Konusu
Onayı Hk.

İSTANBUL KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 16.12.2020 tarihli DR138897 Bedriye DOĞAN T.C.10871153040 konulu ve 43828 sayılı
yazı,

İlgili yazıyla belirtilen Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinizde Radyasyon Onkolojisi
uzmanlık öğrencisi Dr. Bedriye DOĞAN'a (TC: 10871153040) ait tez onay formu ve tez
danışmanı, 25.12.2020 tarih ve 45097 sayılı Fakülte Yönetim Kurulu Kararı ile uygun bulunmuştur.

Gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Dekan V.

Ek:Yönetim Kurulu Kararı

EK-2. İNTİHAL RAPORU

STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VEYA STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ UYGULANAN BEYİN METASTAZLARINDA RADYONEKROZ GELİŞMESİNE NEDEN OLAN FAKTÖRLER

ORJİNALLİK RAPORU

% 9	% 9	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.onlineestetik.com İnternet Kaynağı	% 1
5	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
7	onkoloji.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

www.portalmedico.servier.com.br

EK-3. İZİNLER

Bu tez çalışmasında;

Radyolojik görüntüler Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Tamer Baysal izniyle kullanılmıştır.

Patoloji preparat görüntüleri ise; Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Şefi Prof. Dr. Nagehan Barışık Özdemir izniyle kullanılmıştır.

