

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

GAMMA KNIFE RADYOCERRAHİSİNİN BEYİN
METASTAZLARINDAKİ ETKİNLİĞİ: GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NİN 20 YILLIK DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OZAN YAVUZ TÜFEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MESUT EMRE YAMAN
Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM DAĞLI

ANKARA
EKİM 2025

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

GAMMA KNIFE RADYOCERRAHİSİNİN BEYİN
METASTAZLARINDAKİ ETKİNLİĞİ: GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NİN 20 YILLIK DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. OZAN YAVUZ TÜFEK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MESUT EMRE YAMAN
Dr. Öğr. Üyesi ÖZLEM DAĞLI

ANKARA
EKİM 2025

I. KABUL ve ONAY

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .../.../202..

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

II. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem mesleki hem de insani anlamda gelişimime katkı sunan, bana hekimlikten öte bir bakış kazandıran tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Öncelikle, bana inanıp güvenen, desteğini esirgemeyen, yönlendirmeleriyle bu sürece ışık tutan, tez danışmanım *Prof. Dr. Mesut Emre Yaman*'a teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma şansı bulduğum, değerli hocalarım *Prof. Dr. Ahmet Memduh Kaymaz, Prof. Dr. Fikret Hüseyin Doğulu, Prof. Dr. Gökhan Kurt, Prof. Dr. Ömer Hakan Emmez, Prof. Dr. Alp Özgün Börcek, Prof. Dr. Aydemir Kale, Doç. Dr. Emrah Çeltikçi, Doç. Dr. Burak Karaaslan ve Dr. Öğr. Üyesi Pelin Kuzucu*'ya teşekkür ederim. Her biri, farklı yönleriyle bana ilham kaynağı olmuş; beyin cerrahisinin yalnızca teknik değil, aynı zamanda vicdani bir sanat olduğunu göstermiştir.

Tez sürecimde ve çalışma planlamasında yapıcı önerileriyle bana destek olan, tez danışmanım *Dr. Öğr. Üyesi Özlem Dağlı*'ya ve tez sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum *Gamma Knife Ünitesi ekibine* ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analiz sürecinde büyük özveri ve emeğiyle katkı sunan *Uzm. Dr. Alperen Sözer'e*, uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesini benden esirgemeyen *Uzm. Dr. Mustafa Çağlar Şahin'e* teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığım başta eş kıdemlim *Dr. İmran Asadov* olmak üzere *tüm asistan arkadaşlarıma, uzman abilerime ve ablalarım, hemşirelerimize, personellerimize* teşekkür ederim. Her birinizin özverili çalışması, yoğun tempoda geçen günleri daha anlamlı ve paylaşılr kıldı. Birlikte geçirilen nöbetler, ameliyathane saatleri ve paylaşılan anılar, bu dönemin en güzel hatıraları olarak kalacak.

Bugün bulunduğum noktaya gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman yanımda olan *aileme* sonsuz teşekkür ederim. Sabırları, sevgileri ve duaları olmasa bu yolculuk tamamlanamazdı.

Hayatımın en zor ve yoğun dönemlerinde bile koşulsuz sevgisiyle, sabrıyla ve desteğiyle her zaman yanımda olan *eşim Melisa Tüfek'e* en derin teşekkürlerimi sunarım. Bu yolculuğun her adımında onun sevgisi ve inancı bana güç vermiştir.

Son olarak, bu zorlu ama bir o kadar da öğretici yolculuğun sonunda, sadece bir tez değil; birçok güzel dostluk, unutulmaz deneyim ve derin bir mesleki farkındalık kazandığımı hissediyorum. **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nin** bir parçası olmaktan büyük bir gurur duyuyorum.

Tüm katkısı olan herkese saygı, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

III. İÇİNDEKİLER

I. KABUL ve ONAY.....	I
II. TEŞEKKÜR.....	II
III. İÇİNDEKİLER.....	IV
IV. KISALTMALAR.....	VII
V. ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	VIII
VI. GRAFİKLERİN LİSTESİ.....	VIII
VII. TABLOLARIN LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Stereotaktik Radyocerrahi ve Gamma Knife Teknolojisinin Tarihçesi....	3
2.2 Gamma Knife Cihazının Teknik Özellikleri.....	4
2.3 Beyin Metastazları ve Beyin Metastazlarında Gamma Knife Radyocerrahisi	6
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	8
3.1 Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi	8
3.2 Değerlendirilen Parametreler.....	9

3.3	İstatistiksel Analiz	11
4.	BULGULAR	12
4.1	Kohortun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	12
4.2	SRC Uygulaması	24
4.3	Takip Sonuçları.....	24
4.4	Lokal Kontrol Başarısızlığına Kadar Geçen Süre	25
4.5	Yeni Metastaz Gelişimine Kadar Geçen Süre	27
4.6	Kraniyal Progresyonsuz Sağkalım.....	28
4.7	Genel Sağkalım.....	29
4.8	Yan Etki ve Komplikasyonlar	31
5.	TARTIŞMA	33
5.1	Büyük Beyin Metastazları	33
5.2	Kistik Beyin Metastazları	34
5.3	TBRT ve SRC Karşılaştırmaları.....	35
5.4	SRC'nin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi.....	37
5.5	SRC ile İlgili Çalışmalardaki Bulgular.....	39
5.6	SRC'nin Yan Etkileri.....	40
5.7	SRC Sonrası Görüntüleme Bulguları.....	45
5.8	SRC Sonrası Peri Tümöral Ödem ve Kortikosteroid Kullanımı	47

5.9 Çok Sayıda Beyin Metastazında Gamma Knife Radyocerrahisinin Etkinliği.....	49
5.10 Birincil Tumor Türüne Göre SRC Uygulaması.....	51
5.11 Abscopal Etki.....	53
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR.....	57
8. ÖZET.....	66
9. SUMMARY	67

IV. KISALTMALAR

TBRT	: Tüm Beyin Radyoterapisi
SRC	: Stereotaktik Radyocerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
GKRC	: Gamma Knife Radyocerrahisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
KPS	: Karnofsky Performans Skoru
SIR	: Radyocerrahi Skorlaması
RT	: Radyoterapi
HF GKRC	: Hipofraksiyone Gamma Knife Radyocerrahisi
RN	: Radyasyon Nekrozu
DWI	: Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC	: Görünür Diffüzyon Katsayısı
SWI	: Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme
FLAIR	: Sıvı Baskılamalı T2 Ağırlıklı Görüntüleme
GKS	: Glasgow Koma Skalası
KT	: Kemoterapi
Bev	: Bevacizumab

V. ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1: Kliniğimizde Kullanılan Gamma Knife Icon Modeli.	5
Şekil 2: Leksell Stereotaktik Çerçeve	5

VI. GRAFİKLERİN LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların primer tümöre göre dağılımları (Genel)	15
Grafik 2: Kadın hastaların primer tümöre göre dağılımları	16
Grafik 3: Erkek hastaların primer tümöre göre dağılımları.....	17
Grafik 4: Primer tümöre göre yaş dağılımları	18
Grafik 5: Primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre..	19
Grafik 6: Kadınlarda primer tümöre göre yaş dağılımları.....	20
Grafik 7: Erkeklerde primer tümöre göre yaş dağılımları.....	21
Grafik 8: Kadınlarda primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre	22
Grafik 9: Erkeklerde primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre	23

VII. TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen 552 tedaviye ait demografik, klinik ve radyolojik özellikler.....	13
Tablo 2: Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler.....	29
Tablo 3: Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde genel sağ kalıma etki eden faktörler	30
Tablo 4: Kaplan Meier analizine göre primer tümör kaynağına göre ilk tanıdan itibaren ortanca sağ kalım verileri	31

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beyin metastazları, kanser hastalarında yaşam kalitesini ve hayatta kalım süresini ciddi ölçüde etkileyebilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Erişkin kanser hastalarının %20-40 kadarında yaşamlarının bir döneminde beyin metastazı gelişebildiği bildirilmektedir (3–6). Geleneksel olarak birden çok beyin metastazı varlığında ana tedavi yaklaşımı tüm beyin radyoterapisi (TBRT) olmuştur (7,8). Ancak TBRT'nin özellikle beyaz cevherde değişikliklere ve nöro bilişsel fonksiyonlar üzerinde belirgin yan etkilere yol açabilmesi ve günümüzde ileri görüntüleme yöntemleriyle çok küçük metastazların bile saptanabilmesi, cerrahiye alternatif odaklı tedavi yöntemlerini ön plana çıkarmıştır (9–11). Bu bağlamda gelişen stereotaktik radyocerrahi (SRC) yöntemleri, etkin ve hedefe yönelik bir tedavi seçeneği olarak yaygınlaşmıştır. Özellikle Leksell Gamma Knife cihazı ile gerçekleştirilen SRC (Gamma Knife Radyocerrahisi, GKRC), beyin metastazlarının tedavisinde milimetrik hassasiyetle yüksek doz ışının sadece lezyona verilebildiği, sağlam beyin dokusunun ise maksimum korunduğu bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (8). Nitekim yapılan çalışmalarda Gamma Knife ile tedavi edilen metastatik beyin tümörlerinde lokal kontrol oranlarının son derece yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Gamma Knife tedavisi sonrasında sağkalımın, tüm beyin ışınlamasına kıyasla belirgin bir azalım göstermediği; buna karşın bilişsel fonksiyonların ve yaşam kalitesinin TBRT'ye göre çok daha iyi korunduğu

ileri faz çalışmalarla ortaya konmuştur (12). Bu nedenle son yıllarda uygun hastalarda TBRT yerine öncelikle SRC uygulanması eğilimi doğmuştur (12,13).

GKRC, metastatik beyin tümörlerinin yanı sıra birçok farklı intrakraniyal patolojide de başarıyla uygulanabilmektedir. Arteriyovenöz malformasyonlar, dural arteriyovenöz fistüller, kavernöz malformasyonlar, hemanjiyoblastomalar, kavernöz sinüs hemanjiyomları, meningiomalar, vestibüler schwannomalar, hipofiz adenomları, glomus jugulare tümörleri, kordomalar, trigeminal nevraljiler, epilepsi tedavisi, hareket bozuklukları tedavisi ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir. Bu geniş endikasyon yelpazesi sayesinde GKRC, çağdaş beyin cerrahisinde vazgeçilmez bir tedavi platformu haline gelmiştir. Ülkemizde Gamma Knife teknolojisi ilk defa 1997 yılında kullanılmaya başlanmış olup, merkezimiz de 2004 yılında Gamma Knife 4C modelini kurarak Türkiye’de bu tedaviyi sunan ikinci merkez olarak faaliyete başlamıştır. Merkezimizde geçen 21 yıl içinde Gamma Knife ile yaklaşık 12.000 hastaya tedavi uygulanmış; böylece Gamma Knife deneyimi ve vaka sayısı bakımından dünyanın sayılı merkezleri arasına girilmiştir. İlk kurulumdan sonra 2014 yılında cihazımız Leksell Gamma Knife Perfexion modeline yükseltilmiş, 2022 yılında ise en yeni teknoloji olan Leksell Gamma Knife Icon modeline geçilmiştir.

Bu tez çalışması, merkezimizde 2004–2024 yılları arasında Gamma Knife Radyocerrahisi uygulanan beyin metastazlı hastaların sonuçlarını kapsamlı biçimde analiz ederek, bu yöntemin **uzun dönem tedavi etkinliğini** ve **prognostik faktörleri** literatür verileriyle bütüncül bir şekilde ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Stereotaktik Radyocerrahi ve Gamma Knife Teknolojisinin

Tarihçesi

SRC, cerrahi bir kesi yapmaksızın hedeflenen beyin bölgesine yüksek doz radyasyon verilmesini sağlayan ileri bir tedavi yöntemidir (14). “Stereotaktik” terimi, tedavi edilecek hedefin üç boyutlu uzayda kesin koordinatlarının belirlenmesi anlamına gelir. SRC konsepti ilk olarak İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından 1951’li yıllarda tanımlanmış ve “Gamma Knife” cihazı 1968 yılında prototip olarak geliştirilmiştir. 1968’de Lars Leksell ve Erik-Olof Backlund, bir kraniyofaringiyoma olgusunda ilk GKRC’yi gerçekleştirdi. Buwaider ve arkadaşları 2024 yılında bu ilk olgunun 55 yıllık takibini yayınladılar (15).

Gamma Knife Cihazı, yıllar içerisinde birçok teknolojik gelişmeyle evrim geçirmiş; Model U, Model B ve C ardışık sürümlerinin ardından 2000’li yıllarda otomatik kolimatör değişimine sahip Leksell Gamma Knife 4C piyasaya sürülmüştür. 2006 yılında tanıtılan Leksell Gamma Knife Perfexion modeli ise önceki tasarımlardan radikal farklılıklar içermektedir: Kolimatör sisteminin tam bütünleşmiş hale getirilmesi ve kaynakların küresel bir düzende yeniden konumlandırılması ile hem tedavi planlaması ve uygulaması hızlanmış, hem de cihaz erişim açısı genişletilerek kafa tabanı gibi zor alanlardaki lezyonlara ulaşım kolaylaşmıştır. En yeni nesil Leksell Gamma Knife Icon (2015’te tanıtılmıştır) modeli ise Perfexion platformuna eklenen görüntü kılavuzluğunda konum

doğrulama (entegre bilgisayarlı tomografi ile) ve termoplastik maske sabitleme opsiyonlarıyla çerçevesiz tedavi imkânı sunmuştur.

Ülkemizde ilk Gamma Knife merkezi 1997 yılında (Marmara Üniversitesi, İstanbul) kurulmuş, 2004 yılında ise merkezimiz (Ankara) ikinci Gamma Knife ünitesi olarak hasta almaya başlamıştır. Bunu takiben çeşitli büyükşehirlerde (İstanbul’da birden fazla, İzmir, Adana vs.) Gamma Knife merkezleri açılmış ve Türkiye genelinde binlerce hastaya bu yöntemle tedavi imkânı sağlanmıştır. Dünyada SRC uygulamalarının artmasıyla birlikte, Gamma Knife teknolojisi de zamanla geliştirilerek daha hızlı, güvenli ve etkin hale getirilmiştir.

2.2. Gamma Knife Cihazının Teknik Özellikleri

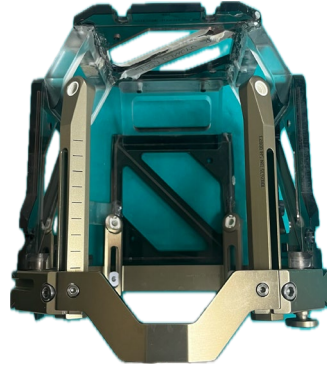
Gamma Knife cihazı, yapısal olarak çok sayıda kobalt-60 radyoaktif kaynağın yarattığı gama ışınlarını odaklayan bir radyocerrahi sistemidir. Geleneksel Gamma Knife ünitelerinde 201 adet Co-60 kaynağı bulunurken, Perfexion ve Icon modellerinde 192 adet kaynak mevcuttur. Bu kaynaklar küre şeklindeki bir kafes içinde dizilidir ve odak noktaları (“izometrik merkez”) aynı olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Her bir kaynaktan çıkan gamma ışını demeti tek başına dokuda düşük doz etkisi yaparken, odak noktasında bu demetlerin eşzamanlı birleşimi yüksek dozlu bir radyasyon alanı oluşturur. Bu prensip sayesinde hedef hacme ablasyon dozları verilirken, ışın yolları üzerindeki dokular çok daha düşük doz alır (Şekil 1).

Şekil 1: Kliniğimizde Kullanılan Gamma Knife Icon Modeli



Lokal anestezi altında uygun boyutlardaki pimler yardımıyla Leksell stereotaktik çerçeve hastanın kafasına yerleştirilir (Şekil 2).

Şekil 2: Leksell Stereotaktik Çerçeve



Leksell stereotaktik çerçeve veya maske yardımıyla hastanın kafası cihaz içinde sabitlenir. Önceden elde edilen manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüler kullanılarak planlama bilgisayarında hedef lezyon(lar) işaretlenir ve her bir lezyon için gereken doz, ışınlama açısı, kolimatör boyutu gibi parametreler belirlenir. Ardından hasta sedyesi cihaz içine alınarak otomatik konumlandırma ile istenen koordinatlara getirilir ve ışınlama gerçekleştirilir.

2.3. Beyin Metastazları ve Beyin Metastazlarında Gamma Knife Radyocerrahisi

Beyin metastazları, akciğer, meme, melanom ve böbrek karsinomu gibi birincil kanserlerden kaynaklanan yaygın intrakraniyal tümörlerdir (3). Metastatik kanserlerin epidemiyolojisi için birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada 40-49 yaş aralığındaki akciğer kanseri, 20-39 yaş aralığındaki meme kanseri ve 50-59 yaş aralığındaki melanom hastalarının beyin metastazlarında en yüksek insidansa sahip olduğunu bulmuşlardır (16). Birincil kanser özelinde inceleyecek olursak; jinekolojik kanserden kaynaklanan beyin metastazları, tüm beyin metastazlarının %1'ini (17), mide kanserinden köken alan beyin metastazları %1'den azını (18), meme kanseri kaynaklı beyin metastazları %7-16'sını (19-22), tiroid kaynaklı beyin metastazı ise %0,15-1,3'ünü oluşturur (23). Melanom hastalarının ise %28'inde beyin metastazı vardır (24). Pankreas kaynaklı metastaz, beyin metastazı vakalarının %0,6'sında görülür (25). Genç hastalarda kolorektal

kanser insidansında artış dikkat çekmekte olup, beyin metastazları görülebilmektedir.

RTOG 9508 faz III çalışmasında, karnofsky performans skoru (KPS) 70 ve üzeri olan, 1-3 beyin metastazlı hastalarda TBRT ile SRC'nin birlikte uygulanması, yalnızca TBRT'ye göre daha iyi lokal kontrol ve daha düşük nüks oranı sağlamıştır. Ancak, iki grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (14).

JROSG 99-1 faz III çalışması, çoğunluğu akciğer kanserli olan, KPS ≥ 70 ve dört veya daha az metastazı bulunan 132 hasta SRC veya TBRT+SRC kollarına randomize edildi. Bulgular, iki tedavi yöntemi arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını ortaya koydu (26).

EORTC 22952–26001 çalışmasında, 1-3 beyin metastazı bulunan hastalarda SRC veya cerrahi sonrası uygulanan adjuvan TBRT'nin etkisi incelenmiştir. Bulgular, TBRT'nin intrakraniyal nüks ve nörolojik ölüm oranlarını azalttığını, ancak genel sağkalım ve fonksiyonel bağımsızlık üzerine ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir (27).

SRC, yüksek tümör kontrolü ve TBRT'ye göre nörobilişsel yan etki riskinin düşük olması nedeniyle beyin metastazlarında tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir (12). Prospektif klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre SRC beyin metastazlarında bir yılda yaklaşık %70'lik lokal kontrol oranı sağlamaktadır (14,28–31). Radyasyona dirençli veya daha büyük tümörlerde bu oran %50'nin altına düşmektedir (32).

Chang ve ark., randomize kontrollü çalışmalarında SRC'ye ek olarak TBRT uygulanan hastalarda, yalnızca SRC yapılanlara kıyasla 4. ayda öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında anlamlı düşüş saptamışlardır (30).

Literatürde, beyin metastazı gelişen hastalarda SRC ile hedefe yönelik tedavilerin birlikte uygulanmasının tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmektedir. Özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, HER-2 pozitif ve hormon reseptör pozitif meme kanseri, melanom ve renal hücreli karsinom gibi tümör tiplerinin bu yaklaşıma daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir (33). Ayrıca, radyorezistan olarak bilinen melanom ve renal hücreli karsinom olgularında da SRC'ye anlamlı yanıtlar gözlenmekte; kontrol oranlarının radyosensitif tümörlerdeki (örneğin meme ve akciğer kanseri) oranlara benzer düzeyde olduğu raporlanmaktadır. Bu bulgular, SRC'nin etkinliğinin primer tümör tipinden bağımsız olabileceğini düşündürmektedir (34,35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Gamma Knife Ünitesi'nde 2004 ile 2024 yılları arasında SRC (Gamma Knife 4C, Gamma Knife Perfexion, Gamma Knife Icon) (Elekta, Stockholm, İsveç) ile tedavi edilmiş beyin metastazı olgularının retrospektif olarak incelendiği **tek merkezli** bir gözlemsel **kohort çalışmasıdır**. Gazi Üniversitesi

Yerel Etik Kurulu'ndan 2024-1900 araştırma kod numarasıyla etik onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, arşiv kayıtları, dijital hasta dosyaları ve Leksell GammaPlan yazılımından elde edilen veriler doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Dışlama kriterleri: 18 yaş altı, arşiv kayıtları eksik olanlar

Dahil etme kriterleri: Patoloji veya MRG bulgularına göre tek veya çoklu beyin metastazı tanısı konmuş, 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalar

3.2. Değerlendirilen Parametreler

- Demografik Veriler: Yaş, Cinsiyet, Sistemik hastalık, KPS, başvuru şikâyeti, GKRC öncesi nörolojik semptomlar, nörolojik defisit, Glasgow koma skalası (GKS) puanı, GKRC öncesi steroid kullanımı, nöbet öyküsü, Radyocerrahi Skorlaması (SIR)
- Primer Tümör ve Beyin Metastazı Özellikleri: Primer tümör histopatolojisi, primer tümöre yönelik cerrahi öyküsü, primer tümöre yönelik cerrahi dışı tedaviler kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT), sistemik kontrol durumu, ekstrakraniyal metastaz varlığı, primer tanıdan beyin metastazına kadar geçen süre, metastaz tipi, metastaz sayısı, metastaz (ların) lokalizasyonu, önceki kraniyal RT öyküsü ve GKRC ile arasındaki süre, önceki cerrahi öyküsü ve GKRC ile arasındaki süre, önceki SRC öyküsü ve GKRC ile arasındaki süre

- Radyolojik Veriler: Metastaz sayısı, metastazların hacimleri, toplam tümör hacmi, en büyük metastaz çapı, peritümöral ödem varlığı ve derecesi, kistik komponent varlığı
- Gamma Knife Verileri: Tedavi yılı, kullanılan Gamma Knife cihaz modeli (4C, Perfexion, Icon), uygulanan doz (Gy), minimum doz, maksimum doz, ışınlanan hacim yüzdesi, izosenter sayısı, izodoz, tümör hacimleri, tedavi süresi
- İzlem Verileri: Takip süresi, genel sağkalım, progresyonsuz sağ kalım, lokal kontrol, lokal kontrol başarısızlığına kadar geçen süre, yeni metastaz gelişimine kadar geçen süre, radyasyon nekrozu, semptomatik radyasyon nekrozu varlığı, steroid gerektiren ödem artışı, cerrahi gerektiren ödem artışı, nörolojik komplikasyonlar

Metastatik tümörlerin hacmi ve çapları Leksell GammaPlan programı (Elekta, Stockholm, İsveç) kullanılarak ölçüldü.

Hastaların takibi, semptomları veya bulguları, nörolojik fonksiyonu ve KPS'yi değerlendiren beyin cerrahı tarafından gerçekleştirildi.

Radyasyona bağlı olumsuz olaylar, ortak terminoloji kriterleri sürüm 5 kullanılarak kategorize edildi (36).

Şüpheli radyasyona bağlı olumsuz olayların (Beyin ödemi, radyonekroz) değerlendirmesi ve tedavisi tipik olarak MRG ile değerlendirildi. Bazı durumlarda MRG perfüzyon ve spektroskopisi ile desteklendi.

Lokal kontrol süresi, SRC'den lokal progresyona veya son takibe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Lokal tümör kontrolü, Nöro-onkoloji beyin metastazlarında yanıt değerlendirmesi (RANO-BM) çalışma grubu tarafından önerilen etkinlik kriterlerine göre değerlendirildi (37).

Genel sağ kalım, GKRC'den ölüme veya son takibe kadar geçen süre olarak tanımlandı

Ekstrakraniyal hastalık durumu, RECIST kriterlerine göre belirlendi (38).

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS Statistics v.26.0 (IBM, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ($\pm$ standart sapma), uymayan değişkenler ortanca ve 25. – 75. persentil (25. – 75. %) değerleri ile sunulmuştur.

Kategorik değişkenler 2x2 tablolarda Fisher's exact test ile, RxC tablolarda ise hücrelerin %80 veya fazlasında beklenen sayı 5 ve üzerinde, minimum beklenen sayı 1 ve üzerinde ise Pearson Ki-Kare, bu ön koşulun sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu ile Pearson Ki-Kare testleri kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki 2'li gruplar için Mann Whitney U testi, çoklu gruplar için Kruskal Wallis H testi ile incelenmiştir.

Genel sağkalım süresi, lokal kontrol süresi, ışınlanan metastaz dışında yeni metastaz gelişimine kadar geçen süre ve progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier ile analiz edilmiştir. Sağkalım süreleri %95 güven aralıkları (%95GA) ile sunulmuştur. Sağkalıma etki eden faktörler Cox Regresyon ile araştırılmış, değişkenlerin elenmesinde geriye doğru olasılık oranı dikkate alınmıştır.

Tüm istatistiksel testlerin yorumlanmasında, %95 güven seviyesine karşılık gelecek şekilde, **alfa seviyesi 0,05** olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kohortun Demografik ve Klinik Özellikleri

Arşiv kayıtlarında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Gamma Knife Ünitesi'nde 03.11.2004 ve 15.10.2024 tarihleri arasında metastaz tanısı nedeniyle **1063 farklı hastaya** uygulanan, **1216 SRC tedavisi** tespit edildi. Referans merkez olması nedeniyle dış merkezden yönlendirilen bazı hastaların takibine kendi merkezinde devam etmesinin bir sonucu olarak ancak **511 farklı hastaya** ait olan **552 tedavinin** radyolojik, klinik takip ve sağkalım bilgilerine arşiv kayıtlarından ulaşıldı. Bu tedavilerde toplam **1044 beyin metastazının tedavi edildiği** görüldü. *Çalışmaya dahil edilen 552 tedaviye* ait demografik, klinik ve radyolojik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

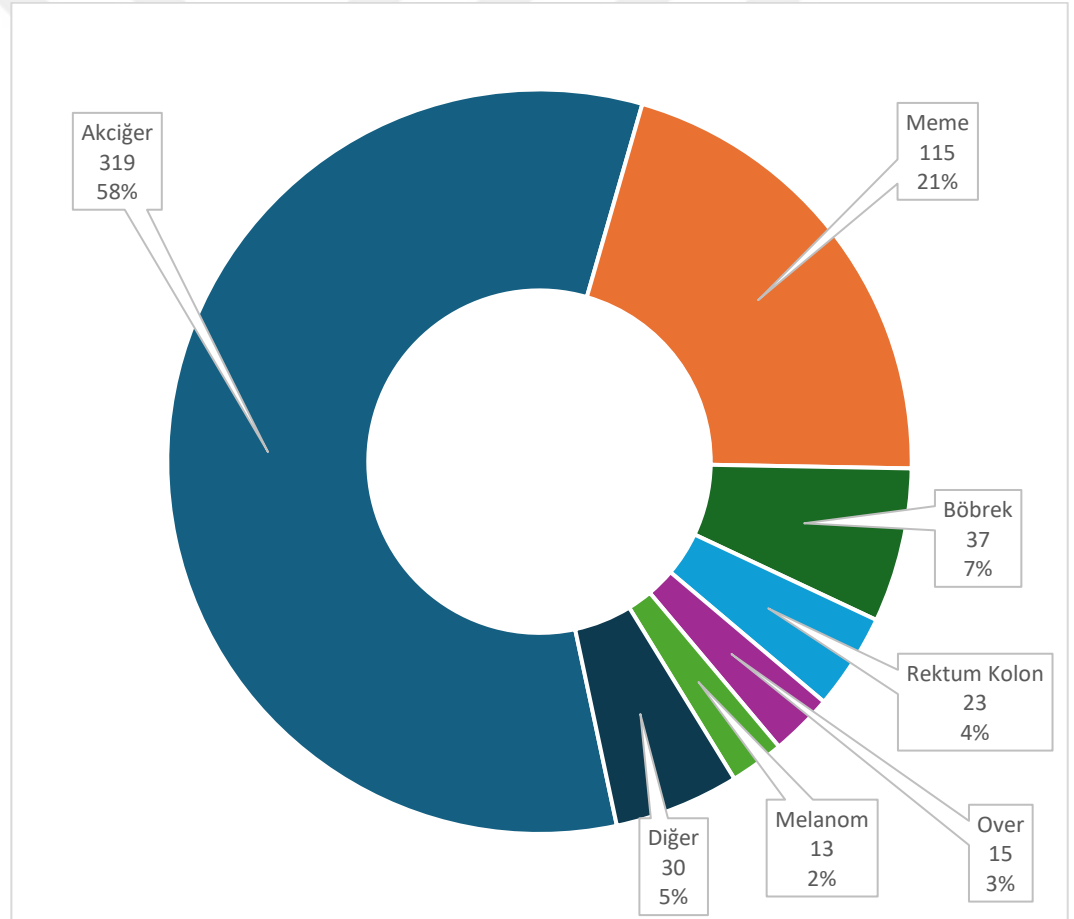
Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen 552 tedaviye ait demografik, klinik ve radyolojik özellikler

	n	Ortalama (±SS)	Ortanca (25. – 75. %)	Minimum-Maksimum
Yaş	552	55,87 (±10,59)	56 (50 – 63)	21 – 91
KPS	552	83,62 (±13,97)	90 (80 – 90)	40 – 100
SIR	552	6,19 (±1,84)	6 (5 – 7)	0 – 10
Tanı ve Beyin Metastazı Arasındaki Süre (ay)	552	24,02 (±35,24)	12 (1 – 26,50)	0 – 240
Tedavi Edilen Metastaz Sayısı	552	1,89 (±1,35)	1 (1 – 2)	1 – 6
Toplam Tümör Hacmi (cm ³)	552	5,07 (±5,37)	3,15 (1,15 – 7,00)	0,004 – 30,90
Takip Süresi (ay)	552	11,88 (±16,91)	7 (3 – 13,5)	1 – 145
Toplam Steroid Dozu (mg)	182	12,59 (±3,54)	12 (12 – 16)	4 – 24
SRC Öncesi Steroid Kullanılan süre (Gün)	182	21,17 (±9,40)	20 (14 – 30)	1 – 60
			Kadın (%)	Erkek (%)
Cinsiyet	552		197 (%35,7)	355 (%64,3)
			Var (%)	Yok (%)
Ek Hastalık	552		165 (%29,9)	387 (%70,1)
HT	552		95 (%17,2)	457 (%82,8)
DM	552		49 (%8,9)	503 (%91,1)
Guatr	552		32 (%5,8)	520 (%94,2)
SRC Öncesi Steroid Kullanımı	552		182 (%33,0)	370 (%67,0)
SRC Öncesi Nöbet Öyküsü	552		74 (%13,4)	478 (%86,6)
Antiepileptik Kullanımı	552		193 (%35,0)	359 (%65,0)
Primer Tümöre Cerrahi	552		510 (%92,4)	42 (%7,6)
Primer Hastalık Kontrolü	552		370 (%67,0)	182 (%33,0)
Ekstrakraniyal Metastaz	552		56 (%10,1)	496 (%89,9)
Kraniyal RT Öyküsü	552		194 (%35,1)	358 (%64,9)

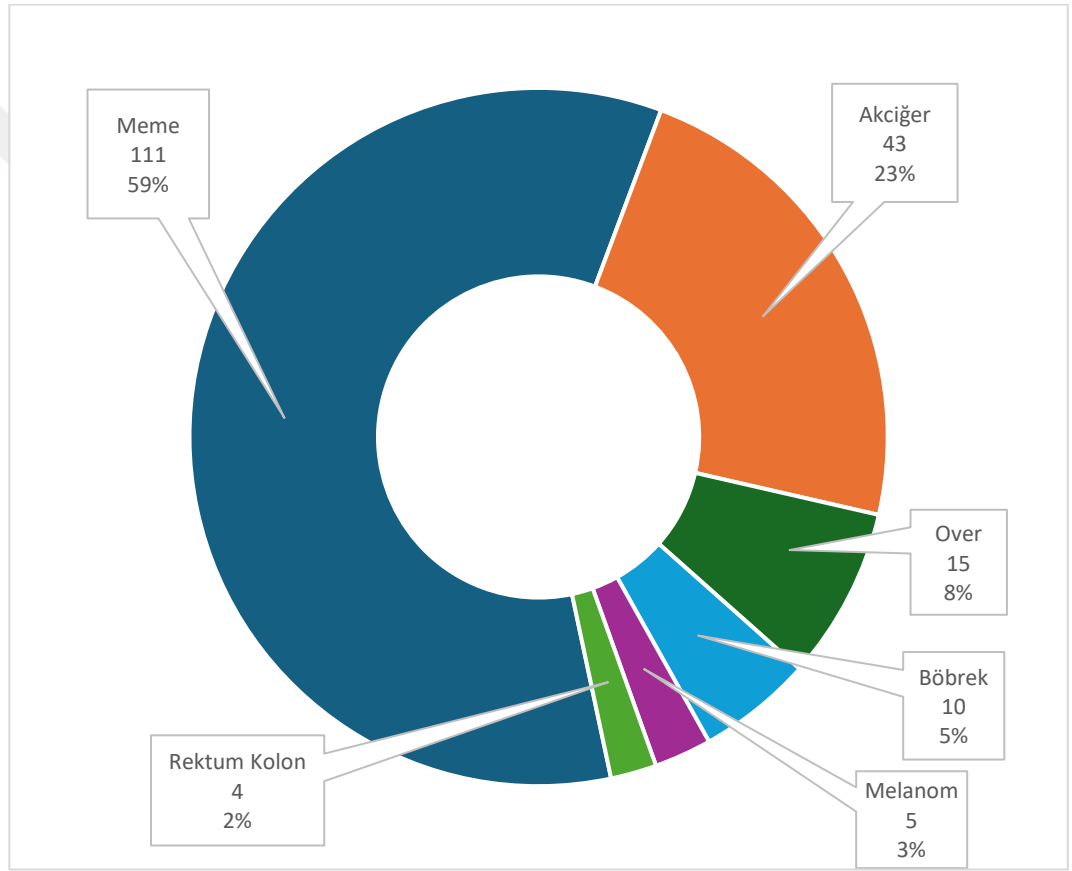
Kraniyal Cerrahi			
Öyküsü	552	122 (%22,1)	430 (%77,9)
Yerleşim			
Frontal	552	209 (%37,9)	343 (%62,1)
Pariyetal	552	200 (%36,2)	352 (%63,8)
Temporal	552	97 (%17,6)	455 (%82,4)
Oksipital	552	85 (%15,4)	467 (%84,6)
Serebellar	552	168 (%30,4)	384 (%69,6)
Beyin Sapı	552	30 (%5,4)	522 (%94,6)
Diğer	552	54 (%9,8)	498 (%90,2)
		Solid (%)	Kistik (%)
Metastaz Tipi	552	444 (%80,4)	108 (%19,6)
		n	%
Başvuru Şikâyeti	552		
Tarama	170		30,8%
Motor Defisit	92		16,7%
Baş Ağrısı	88		15,9%
Nöbet	54		9,8%
Denge Bozukluğu	35		6,3%
Baş Dönmesi	29		5,3%
Kraniyal Sinir Defisiti	17		3,1%
Görme Bozukluğu	17		3,1%
Bulantı	10		1,8%
İnsidental	9		1,6%
Bilinç Kaybı	8		1,4%
Diğer	23		4,2%
Sistemik Tedavi	552		
KT + RT	297		53,8%
Tedavi yok	115		20,8%
KT	112		20,3%
RT	28		5,1%
Peritümöral Ödem	552		
Yok	325		58,9%
Var	147		26,6%
Yoğun	80		14,5%

Bu tedavilerin 358'i (%64,9) 4C, 181'i (%32,8) Perfexion, 13'ü (%2,4) Icon cihazları ile yapılmıştır. *Tedavi edilen 511 hastanın primer tümöre göre dağılımları;* Genel (Grafik 1), Kadın (Grafik 2) ve Erkek (Grafik 3)

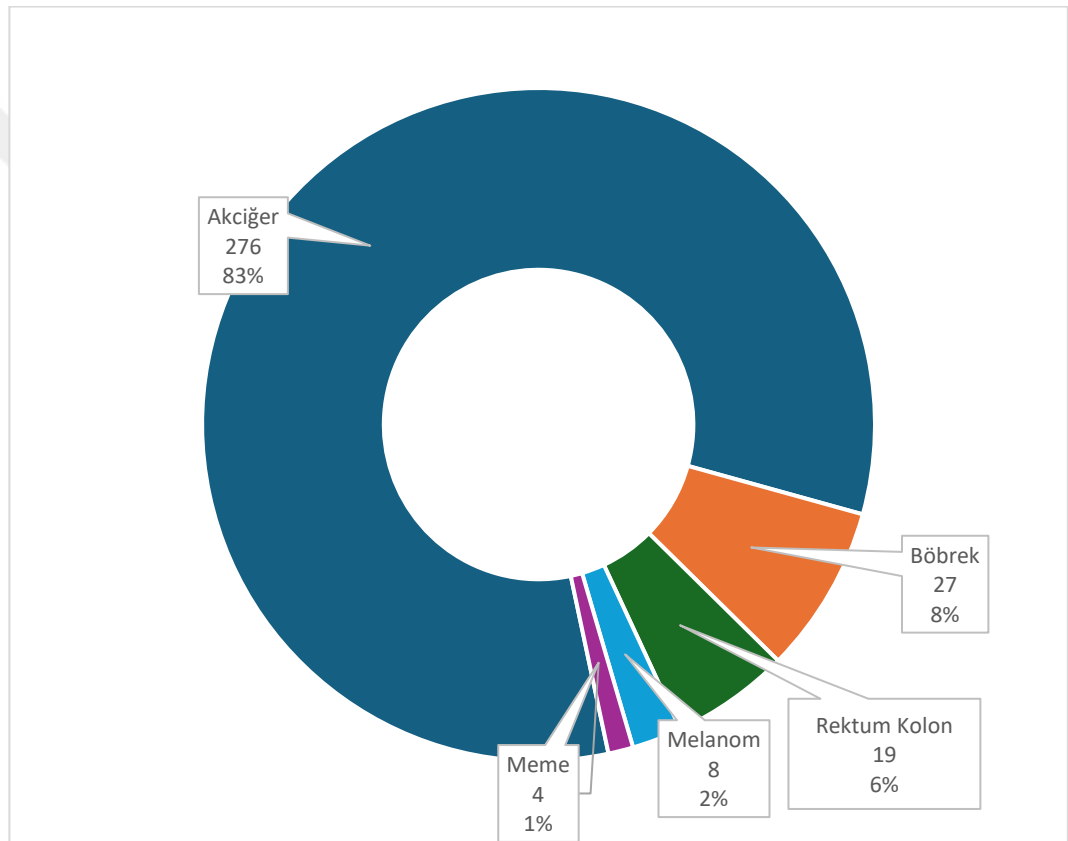
Grafik 1: Hastaların primer tümöre göre dağılımları (Genel)



Grafik 2: Kadın hastaların primer tümöre göre dağılımları

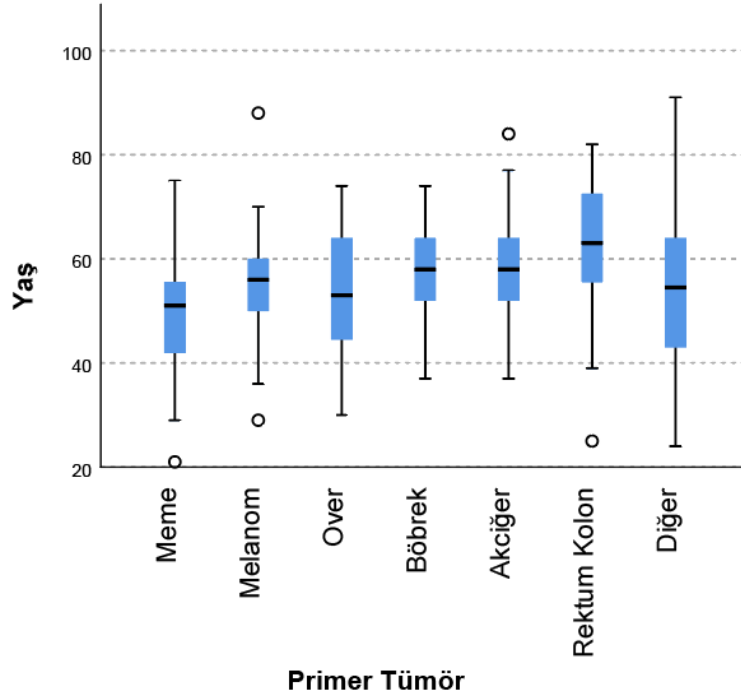


Grafik 3: Erkek hastaların primer tümöre göre dağılımları



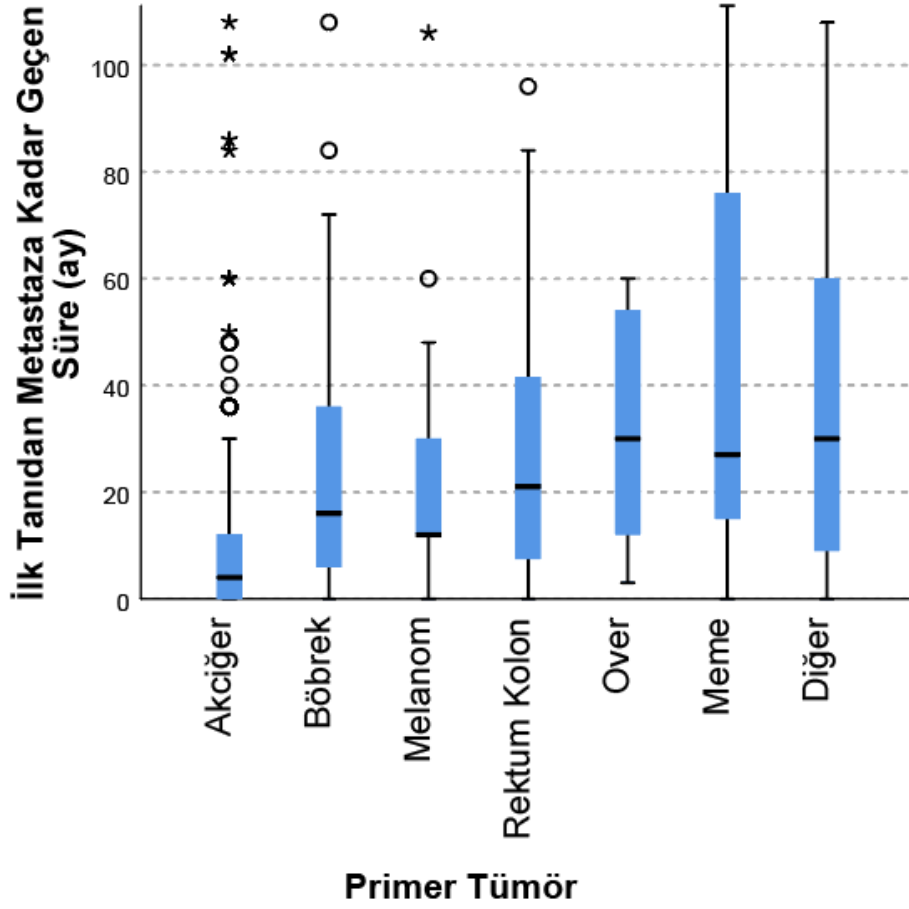
SRC sırasındaki yaş, primer tümöre göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermektedir (χ^2 (6) = 59,317, p <0,001). Primer tümöre göre yaş dağılımları Grafik 4'te gösterildiği gibidir.

Grafik 4: Primer Tümöre Göre Yaş Dağılımları



İlk tanıdan beyin metastazı tespit edilene kadar geçen sürenin primer tümör kaynağına göre istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür (χ^2 (6) = 144,190, $p < 0,001$) (Grafik 5).

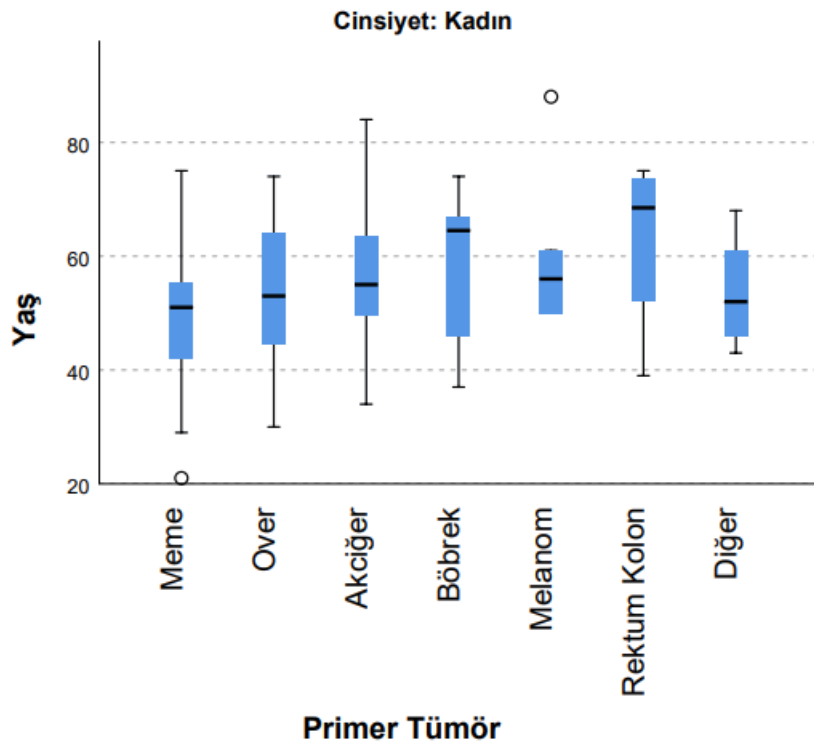
Grafık 5: Primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre.



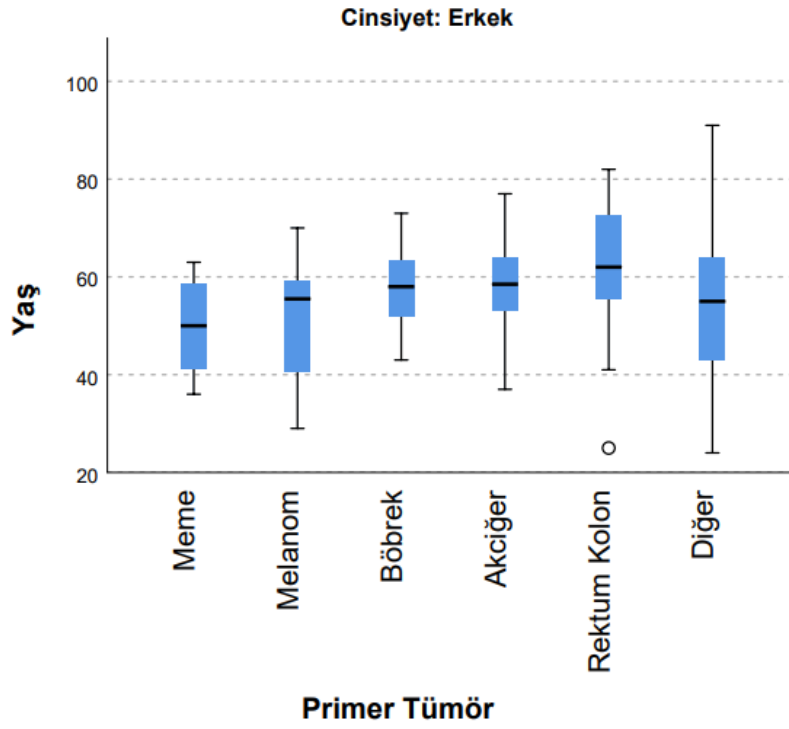
Veri seti cinsiyete göre ikiye bölündüğünde, *SRC sırasındaki yaşı*n primer tümöre göre **kadınlarda** istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gösterdiği ($\chi^2(6) = 18,907$, $p = 0,004$) ancak erkeklerde anlamlı fark göstermediği ($\chi^2(6) = 8,499$, $p = 0,131$) görölmüştür.

Primer tümöre göre yaş dağılımları kadınlar için Grafik 6’da erkekler için Grafik 7’de gösterildiği gibidir.

Grafik 6: Kadınlarda Primer Tümöre Göre Yaş Dağılımları

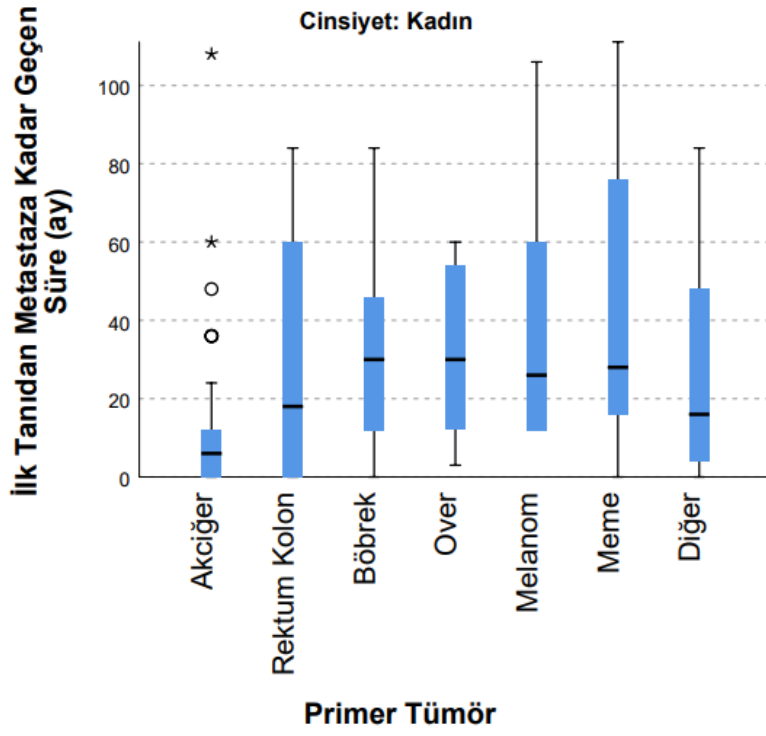


Grafik 7: Erkeklerde Primer Tümöre Göre Yaş Dağılımları

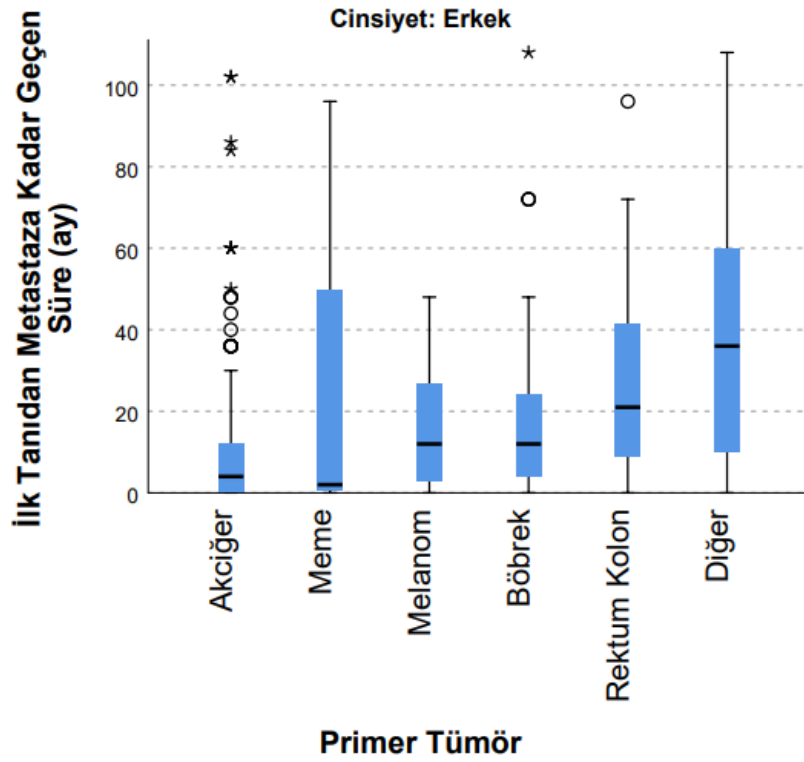


*İlk tanıdan beyin metastazı tespit edilene kadar geçen sürenin primer tümör kaynağına göre hem **kadınlarda** ($\chi^2 (6) = 41,425$, $p < 0,001$) (Grafik 8), hem de **erkeklerde** ($\chi^2 (5) = 39,958$, $p < 0,001$) (Grafik 9) istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği görülmüştür.*

Grafik 8: Kadınlarda primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre.



Grafik 9: Erkeklerde primer tümöre göre ilk tanıdan beyin metastazı tanısına kadar geçen süre.



Tedavi edilen metastaz sayısı ve primer tümör arasında ilişki görülmemiştir ($\chi^2 (6) = 10,592$, $p = 0,102$). Metastaz yerleşimi ve primer tümör orijini arasındaki ilişki incelendiğinde sadece serebellar metastaz ile primer hastalık arasında ilişki bulunmuştur ($\chi^2 (6) = 22,082$, $p = 0,001$). Buna göre **meme kanseri ile serebellar metastaz arasındaki ilişkinin daha kuvvetli** (düzeltilmiş rezidü = 4,3) olduğu

görülürken, bu birlikteliğin akciğer kanseri ve diğer grubu olarak sınıflanan tümörlerde daha nadir (her ikisi de düzeltilmiş rezidü = -2,1) olduğu görülmüştür.

4.2. SRC Uygulaması

Ortanca preskripsiyon dozu **20 Gy** olarak izlendi. En düşük 12 Gy (beyin sapı metastazları için) ve en yüksek 28 Gy uygulandığı görüldü. Preskripsiyon dozları, minimum ve maksimum tümör dozları açısından primer tümör kaynağına göre farklılık izlenmedi. Ortanca tedavi süresi (25. – 75. %) **50 dk** (31 – 76) olarak ölçüldü. Ortancalar arasında fark görülme de Mann Whitney U testleri ile dağılımlar karşılaştırıldığında, *preskripsiyon dozların, minimum ve maksimum tümör dozlarının, dolayısı ile tedavi sürelerinin radyocerrahi öncesi RT öyküsü olanlarda daha düşük* olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$, $< 0,001$, $= 0,009$ ve $0,042$).

4.3. Takip Sonuçları

Çalışmada incelenen 552 tedavi ortanca (25. – 75. %) **7 ay** (3 – 13,5) (Minimum = 1, Maksimum = 145) süre ile takip edildiği görüldü. Takip süresinde bu tedavilerin 132'sinde (**%23,9**) **lokal kontrol başarısızlığı**, 215'inde (%38,9) yeni metastaz gelişimi olmak üzere toplam 286 (**%51,8**) **kraniyal hastalık progresyonu** izlendi. *Progresyonun ortanca* (25. – 75. %) **6 ayda** (3 – 11) geliştiği görüldü. Primer tümörün kontrol altında olduğu 370 tedaviden 77'sinde (%20,8)

kontrol altında olmadığı 182 tedavinin 55'inde (%30,2) lokal kontrol başarısızlığı görüldü (Fisher's exact p = 0,019). Yeni metastaz gelişimi ve genel kraniyal hastalık progresyonu, primer tümörün kontrol altında olmasından bağımsız bulundu (Fisher's exact p'ler sırasıyla; 0,926, 0,416). Radyocerrahi öncesi kraniyal radyoterapi öyküsü olan 194 tedavi, radyoterapi öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında lokal kontrol başarısızlığı, yeni metastaz gelişimi ve genel kraniyal hastalık progresyonu açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Fisher's exact p'ler sırasıyla; 0,754, 0,927, 0,790). *Radyocerrahi öncesi steroid kullanımının lokal kontrol, yeni metastaz gelişimi veya genel kraniyal hastalık açısından bir etkisi görülmedi* (Fisher's exact p'ler sırasıyla; 0,245, 0,516, 0,469).

Primer tümör kaynağının lokal başarısızlık ile ilişkili olduğu görüldü (χ^2 (6) = 16,404, p = 0,011). Buna göre; **akciğer tümörleri** (düzeltilmiş rezidü = -3,3) **lokal kontrol açısından avantajlı, melanoma** ise (düzeltilmiş rezidü = 2,6) **lokal başarısızlık açısından riskli** bulundu. *Primer tümör kaynağı ile, yeni metastaz gelişimi, genel kraniyal hastalık progresyonu ise ilişkisiz bulundu* (sırasıyla; χ^2 (6) = 4,148, p = 0,658 ve χ^2 (6) = 1,213, p = 0,978). Kraniyal metastazların solid veya kistik olmasının bir etkisi saptanmadı.

4.4. Lokal Kontrol Başarısızlığına Kadar Geçen Süre

Çalışmada incelenen 552 tedavinin takip süreleri boyunca 132'sinde (%23,91) **lokal kontrol başarısızlığı** gözlemlendi. Kaplan-Meier analizi ile ancak 42 ayda %49,1 lokal kontrol başarısızlığı tespit edildi. *Ortanca lokal kontrol süresi tam*

olarak hesaplanamamak ile >42 ay olarak belirlendi. SIR, cinsiyet, başvuru şikayeti, radyocerrahi öncesi nörolojik kayıp, radyocerrahi öncesi GKS düşüklüğü, radyocerrahi öncesi nöbet varlığı, primer tümör kaynağı, primer tümörün çıkarılmış olup olmaması, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, radyocerrahi öncesi kraniyal RT öyküsü, herhangi bir kraniyal lezyona cerrahi uygulanmış olup olmaması, peritümöral ödem varlığı, en yüksek, ortalanca ve en düşük preskripsiyon dozları, maksimum/minimum tümör dozları ve tedavi süresi değişkenleri Cox regresyon ile incelendi. Yaş, KPS, sistemik hastalık durumu, lezyon sayı ve hacmine yönelik değişkenler SIR içerisinde dahil edildiğinden ayrı değişkenler olarak eklenmedi. Regresyonun 15. Basamağında SIR, başvuru şikâyeti, radyocerrahi öncesi steroid kullanımı, primer tümör kaynağı, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, radyocerrahi öncesi herhangi bir kraniyal lezyona cerrahi uygulanmış olup olmaması etkili bulundu (χ^2 (21) = 103,244, $p < 0,001$). Bu değişkenlerden başvuru şikayetinin baş dönmesi olması ($p = 0,011$; RO (%95 GA) = 16,513 (1,918 – 142,132)), primer tümör kaynağının meme ($p = 0,003$; RO (akciğer kanserine kıyasla) (%95 GA) = 3,494 (1,537 – 7,944)) veya böbrek (akciğer kanserine kıyasla) ($p = 0,009$; RO (%95 GA) = 2,711 (1,279 – 5,748)) olması ve primer tümörün kontrol altında olmaması ($p = 0,013$; RO (%95 GA) = 1,656 (1,114 – 2,461)) *istatistiksel olarak anlamlı izlendi.*

4.5. Yeni Metastaz Gelişimine Kadar Geçen Süre

Çalışmada incelenen 552 tedavinin takip süreleri boyunca 215'inde (%38,95) yeni metastaz gelişimi gözlemlendi. *Yeni metastaz gelişimine kadar geçen ortalama süre* (%95 GA) **14 ay** (10,84 – 17,16) olarak izlendi. SIR, cinsiyet, başvuru şikayeti, radyocerrahi öncesi nörolojik kayıp, radyocerrahi öncesi GKS düşüklüğü, radyocerrahi öncesi nöbet varlığı, primer tümör kaynağı, primer tümörün çıkarılmış olup olmaması, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, radyocerrahi öncesi kraniyal radyoterapi öyküsü, herhangi bir kraniyal lezyona cerrahi uygulanmış olup olmaması, peritümöral ödem varlığı, en yüksek, ortalama ve en düşük preskripsiyon dozları, maksimum/minimum tümör dozları ve tedavi süresi değişkenleri Cox regresyon ile incelendi. Yaş, KPS, sistemik hastalık durumu, lezyon sayısı ve hacmine yönelik değişkenler SIR içerisinde dahil edildiğinden ayrı değişkenler olarak eklenmedi. Regresyonun 19. Basamağında sadece **SIR ve maksimum tümör dozu** etkili bulundu ($\chi^2 (2) = 16,918$, $p < 0,001$), maksimum tümör dozunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ancak düzeltme için denklemde bırakıldı. **SIR, yeni lezyon gelişimi açısından tek anlamlı değişken olarak değerlendirildi** ($B = -0,138$, $p < 0,001$, $RO (\%95 \text{ GA}) = 0,871 (0,811 - 0,936)$).

4.6. Kraniyal Progresyonsuz Sağkalım

Kraniyal progresyon (yeni metastaz veya lokal kontrol başarısızlığı) olmaksızın sağ kalım, ortalama (%95GA) **7 ay** (6,18 – 7,82) olarak tespit edildi. Cox Regresyon analizi ile sağkalıma etki etmesi muhtemel faktörler olarak; ilk radyocerrahi tedavisi anındaki, yaş, cinsiyet, KPS, toplam radyocerrahi sayısı, ek hastalık varlığı, başvuru şikayeti, radyocerrahi öncesi nörolojik kayıp, radyocerrahi öncesi GKS düşüklüğü, radyocerrahi öncesi nöbet varlığı, primer tümör kaynağı, primer tümörün çıkarılmış olup olmaması, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, radyocerrahi öncesi kraniyal RT öyküsü, herhangi bir kraniyal lezyona cerrahi uygulanmış olup olmaması, toplam tümör hacmi, minimum doz ve maksimum doz değişkenleri incelenmiş, 14 basamak sonunda, *yaş, primer tümörün çıkartılmış olması, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, toplam tümör hacmi değişkenleri anlamlı bulunmuştur* ($\chi^2 (5) = 30,486$, $p < 0,001$). Minimum doz ve radyocerrahi öncesi nöbet son basamağa ulaşmış ancak istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Sonuçlar Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörler. B: Beta, SH: Standart Hata, RO: Risk Oranı, %95 GA: %95 Güven Aralığı.

	B (SH)	Wald	p	RO (%95 GA)
Yaş (yıl)	0,012 (0,005)	6,264	0,012	1,012 (1,003 – 1,022)
Ekstrakraniyal Hastalığın Kontrol Dışı Olması	0,276 (0,109)	6,434	0,011	1,317 (1,065 – 1,630)
Toplam Tümör Hacmi (cm ³)	0,019 (0,008)	5,019	0,025	1,019 (1,002 – 1,036)
SRC Öncesi Nöbet	0,260 (0,151)	2,957	0,085	1,297 (0,964 – 1,743)
Minimum Doz	-0,027 (0,014)	3,491	0,062	0,974 (0,947 – 1,001)

4.7. Genel Sağkalım

Çalışmada incelenen hastaların *ortanca sağkalım süresi* (%95GA) Kaplan-Meier analizi ile **17,53 ay** (15,41 – 19,65) olarak tespit edilmiştir. Cox Regresyon analizi ile sağkalıma etki etmesi muhtemel faktörler olarak; yaş, cinsiyet, KPS, toplam radyocerrahi sayısı, ek hastalık varlığı, başvuru şikayeti, radyocerrahi öncesi nörolojik kayıp, radyocerrahi öncesi GKS düşüklüğü, radyocerrahi öncesi nöbet varlığı, primer tümör kaynağı, primer tümörün çıkarılmış olup olmaması, primer tümörün kontrol altında olup olmaması, ekstrakraniyal metastaz varlığı, radyocerrahi öncesi kraniyal radyoterapi öyküsü, herhangi bir kraniyal lezyona

cerrahi uygulanmış olup olmaması, ilk radyocerrahi sırasında toplam tümör hacmi, minimum ve maksimum tümör dozu değişkenleri incelenmiş, 11 basamak sonunda, *yaş, cinsiyet, KPS, toplam SRS sayısı, primer tümörün çıkarılmış olması, ekstrakraniyal hastalığın kontrol altında olması ve toplam tümör hacminin önemli rol oynadığı görülmüştür* ($\chi^2 (8) = 69,779$, $p < 0,001$). Ek hastalık varlığı son basamağa ulaşmış ancak istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlere ait sonuçlar TABLO 3'te sunulmuştur.

TABLO 3: Çok değişkenli Cox Regresyon analizinde genel sağ kalıma etki eden faktörler. B: Beta, SH: Standart Hata, RO: Risk Oranı, %95 GA: %95 Güven Aralığı.

	B (SH)	Wald	p	RO (%95 GA)
Yaş (yıl)	0,021 (0,006)	12,461	0,000	1,021 (1,009 – 1,033)
Cinsiyet (Kadın)	0,240 (0,121)	3,907	0,048	1,271 (1,002 – 1,612)
Karnofsky Performans Skoru	-0,009 (0,004)	4,310	0,038	0,991 (0,983 – 1,000)
Toplam Radyocerrahi Sayısı	-0,319 (0,107)	8,836	0,003	0,727 (0,589 – 0,897)
Primer Tümörün Çıkarılmış Olması	-0,514 (0,191)	7,216	0,007	0,598 (0,411 – 0,870)
Ekstra Kraniyal Hastalığın Kontrol Dışı Olması	0,333 (0,124)	7,206	0,007	1,396 (1,094 – 1,781)
Toplam Tümör Hacmi (cm ³)	0,026 (0,010)	7,125	0,008	1,027 (1,007 – 1,047)

İlk tanı anından itibaren sağ kalım süreleri primer tümöre göre incelendiğinde anlamlı fark olduğu görülmüştür (χ^2 (6) = 74,109, p <0,001). İncelenen primer tümörlere göre ortalanca sağ kalımlar TABLO 4’te verilmiştir.

TABLO 4: Kaplan Meier analizine göre primer tümör kaynağına göre ilk tanıdan itibaren ortalanca sağ kalım verileri. (%95 GA)

Primer Tümör	Ortanca (ay)	%95 GA
Meme	84,90	59,41 – 110,39
Over	73,30	33,76 – 112,84
Rektum Kolon	59,03	24,46 – 93,61
Böbrek	43,23	32,33 – 54,14
Melanom	36,07	0 – 85,73
Akciğer	27,03	23,13 – 30,94
Diğer	71,87	18,18 – 125,55
Genel	38,67	34,30 – 43,04

4.8. Yan Etki ve Komplikasyonlar

Takip süreleri boyunca 159 tedavinin sonrasında (**%28,8**) **radasyon nekrozu** gelişti. Bunların 3’ünün dahil olduğu 16 tedavinin sonrasında (**%2,9**) ise *tümör ilişkili ödemde artış* meydana geldi. Bu olayların 14’ünde steroid tedavisi verildi, 13’ünde steroid tedavisi yeterli oldu. Steroid tedavisi 1 hasta için yeterli gelmedi ve ödemde ciddi artış görülen diğer 2 hasta ile toplam 3 hastanın (**%0,5**) *bu ödem artışına bağlı cerrahi ihtiyacı* oldu. Bu üç hastadan biri, radyasyon

nekrozu sonrası ödem artışı gerçekleşen hastalardandı. Fisher's exact testleri radyasyon nekrozu ile ödem artışı, radyasyon nekrozu ile steroid tedavisi gerektiren ödem artışı veya radyasyon nekrozu ile cerrahi gerektiren ödem artışı çiftlerinin birbirinden bağımsız olduğunu gösterdi (p değerleri sırası ile; 0,576, 0,256, 1,000). Radyasyon nekrozu ve ödem artışı primer tümörden bağımsız izlendi (sırasıyla, χ^2 (6) = 7,398, p = 0,288 ve χ^2 (6) = 3,621, p = 0,688). Radyocerrahi sonrası ödem artışı ve radyasyon nekrozu, primer tümörün kontrol altında olmasından bağımsız bulundu (Fisher's exact p'ler sırasıyla; 0,286, 0,072). *Radyocerrahi öncesi kraniyal radyoterapi öyküsü olan 194 tedavi, radyoterapi öyküsü olmayanlar ile karşılaştırıldığında* radyocerrahi sonrası ödem artışı açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (Fisher's exact p = 1,000). Radyasyon nekrozu gelişimi riskinin (%95 GA) ise 2,21 kat (1,49 – 3,29) arttığı görüldü (Fisher's exact p <0,001). Radyocerrahi öncesi steroid kullanımının ödem artışı veya radyasyon nekrozu açısından bir etkisi görülmedi (Fisher's exact p'ler sırasıyla; 0,788, 0,921). Kraniyal metastazların solid veya kistik olmasının bir etkisi saptanmadı.

5. TARTIŞMA

5.1. Büyük Beyin Metastazları

En büyük çapı 2,5 cm'nin veya hacmi 10 cm³'ün üzerinde olan büyük beyin metastazlarının yönetiminde karşılaşılan zorluklar, farklı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır (39–42). Bu tedavi stratejilerinden biri olan Hipofraksiyone (HF) GKRC'nin büyük beyin metastazlarındaki etkinliği literatürde tartışılmıştır. Lehrer ve arkadaşları, 2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde HF GKRC ile 4-14 cc arasındaki tümörlerde 12 ayda %92,9'luk; 14 cc'den büyük tümörlerde 12 ayda %79,2'lik bir lokal kontrol oranı bildirdiler (43). Mishra ve arkadaşları ise 10 cc'den büyük beyin metastazlarını maske tabanlı HF GKRC ile tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası 12 ayda %95'lik bir lokal kontrol oranı bildirdiler (44). Büyük beyin metastazlarında bir diğer tedavi stratejisi olarak aşamalı GKRC uygulamaları yapılmıştır. Aşamalı GKRC ile literatürde 12 ayda %80,7 (42), 6 ayda %85 lokal kontrol oranları bildirilmiştir (45). Terry ve arkadaşlarının 2023 yılında büyük beyin metastazları için iki aşamalı radyocerrahiyi inceledikleri meta-analize 958 hastayı içeren 14 çalışma dahil edilmiş, büyük beyin metastazları için %54,36'lık bir hacim azalması saptamışlardır (46).

Lee ve arkadaşları ise büyük beyin metastazlarında iki günlük fraksiyonlu GKRC'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında 6,9 ve 12. aylarda; sırasıyla %77, %40 ve %34 gibi tatmin edici olmayan lokal kontrol oranlarını bildirmişlerdir (47).

Bizim çalışmamızda ortalama tümör hacmi **5,07 cm³** (maksimum **30,9 cm³**) olup, tedavi edilen maksimum metastaz sayısı **6** idi. Takip süresi boyunca uygulanan **552** tedavinin takip süreleri boyunca **%76,1**'inde lokal kontrol sağlanmıştır. **Ortanca lokal kontrol süresi yaklaşık >42 ay** olarak bulunmuştur. Tek fraksiyonda uygulanan GKRC'nin bu yüksek lokal kontrol oranı, hipofraksiyone veya aşamalı radyocerrahi gibi diğer tedavi modaliteleriyle karşılaştırılabilir düzeydedir.

5.2. Kistik Beyin Metastazları

Beyin metastazlarının bir kısmı kistik komponent içerir ve bu durumun klinik önemi uzun süredir tartışılmaktadır. Press ve ark. (2019), kistik bileşen varlığının cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan SRC uygulanan olgularda **kötü prognostik bir faktör** olduğunu ve bu hastalarda **leptomeningeal yayılım riskini artırdığını** bildirmiştir (48).

SRC öncesinde kist aspirasyonu yapılmasının temel amacı, **radyasyona bağlı olumsuz olayların** riskini azaltmak ve hedef hacmi küçülterek çapı **3 cm** veya hacmi **8 ml'nin altına düşürmektir** (49,50). Ancak son dönem çalışmalarda, büyük kistik metastazlarda aspirasyonun zorunlu olmadığını ve modern planlama teknikleriyle güvenli doz dağılımı sağlanabildiğini gösteren veriler de bulunmaktadır. Nitekim Hong ve ark. (2025), büyük kistik beyin metastazlarında Ommaya rezervuarı aracılığıyla kist aspirasyonu yapılan ve aspirasyon yapılmadan doğrudan SRC uygulanan iki tedavi yöntemini karşılaştırmış ve progresyonsuz

sağkalım, genel sağkalım veya radyasyona bağlı olumsuz olayların sıklığı açısından anlamlı fark saptamamıştır. Çalışma, hem Ommaya rezervuarı SRC (OR-SRC) hem de HF-SRC yaklaşımlarının benzer etkinlikte olduğunu ortaya koymuştur (51).

Bizim çalışmamızda metastazların **%19,6'sında kistik komponent** mevcuttu. Analizlerimiz, kraniyal metastazların **solid veya kistik özellikte olmasının** lokal tedavi başarısızlığı, yan etki gelişimi veya komplikasyon oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

5.3. TBRT ve SRC Karşılaştırmaları

Sınırlı sayıda beyin metastazı (1-4 lezyon) bulunan, performans durumu iyi ($KPS \geq 70$) ve ekstrakraniyal hastalığı kontrol altında olan hastalarda SRC, son yıllarda TBRT yerine giderek daha sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzları, bu hasta grubunda SRC'nin tercih edilmesi önerilmekte; TBRT'nin ise özellikle nörobilişsel toksisite ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunduğu belirtilmektedir (52).

Stafinski ve arkadaşlarının meta-analizinde, **çoklu metastazı** bulunan hastalarda TBRT + SRC ile yalnızca TBRT arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmazken, **tek metastazlı olgularda** TBRT + SRC lehine istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı bildirilmiştir. Bununla birlikte,

metastaz sayısından bağımsız olarak **lokal tümör kontrolü**, TBRT + SRC grubunda 24. ayda daha yüksek oranlarda izlenmiştir (53).

Bizim kohortumuzda nörobilişsel toksisite ve yaşam kalitesi parametreleri değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, **radycerrahi öncesi kraniyal radyoterapi (RT) öyküsü bulunan 194 tedavi** olgusu ile RT öyküsü olmayanlar karşılaştırıldığında; lokal kontrol başarısızlığı, yeni metastaz gelişimi ve genel kraniyal hastalık progresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Performans durumu ve sistemik hastalık kontrolü, tedavi seçiminde belirleyici parametrelerdir. Performansı iyi olan ve sistemik hastalığı kontrol altında bulunan hastalar genellikle SRC için uygun adaylardır. Ayrıca, modern tedavi algoritmalarında **1–4 lezyonla sınırlı** olguların yanı sıra **5–10 metastazı** olan ancak toplam tümör hacmi düşük (<15 ml) hastalarda da SRC'nin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (13,54,55). Kohortumuzda ortalama tümör hacmi 5,07 cm³ ve ortalama tedavi edilen metastaz sayısı 1,89 idi. Bu bulgularla elde edilen yüksek lokal kontrol oranı, SRS'nin etkinliğini ortaya koymaktadır. KPS skoru ve primer tümörün kontrol altında olup olmaması, istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak saptanmıştır.

Son dönemde yapılan geniş kapsamlı meta-analizlerde, TBRT ile SRC arasında **lokal ve uzak tekrarlama oranları** açısından anlamlı fark saptanmamış, ancak SRC uygulanan hastalarda **leptomeningeal yayılım** riskinin nispeten yüksek olduğu belirtilmiştir Buna karşın, genel sağkalım oranları her iki tedavi kolunda da benzer bulunmuştur (56). Vlachos ve ark. (2023) ise SRC ve TBRT sonrası **lokal**

rekürrens ve genel sağkalım açısından benzer sonuçlar elde etmiş, leptomeningeal yayılım insidansı açısından ise belirgin fark saptamamıştır (57). **Bizim çalışmamızda leptomeningeal yayılım görülmemiştir.**

5.4. SRC'nin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi

Günümüzde beyin metastazlarının tedavisinde yalnızca sağkalım değil, **yaşam kalitesinin korunması** da tedavi başarısının önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. GKRC uygulanan hastalarda yapılan prospektif gözlemsel çalışmalar, bu tedavi modalitesinin özellikle **bilişsel fonksiyonlar, emosyonel durum ve yorgunluk düzeyleri** üzerinde belirgin etkiler oluşturduğunu göstermektedir.

Verhaak ve arkadaşlarının (2023) 21 aya kadar uzun dönemli takiple yürüttükleri çalışmada, GKRC sonrası hastalarda **fiziksel yorgunluğun** erken dönemde (ilk 3 ay) artış gösterdiği, buna karşın **zihinsel yorgunluğun** zamanla azaldığı bildirilmiştir. Özellikle ilk 3 ay içinde yorgunluktaki minimal klinik olarak anlamlı artışın, **daha kısa sağkalım süresi için bağımsız bir öngörücü** olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç, yorgunluğun yalnızca yaşam kalitesini değil, aynı zamanda prognozu da etkileyen bir parametre olabileceğini göstermektedir (58).

Pham ve arkadaşlarının (2025) çok merkezli prospektif ulusal veri tabanında yürüttükleri çalışmada, SRC ile tedavi edilen beyin metastazlı hastaların büyük çoğunluğunda **yaşam kalitesinin korunduğu veya iyileştiği** gösterilmiştir. EQ-5D

ölçeği kullanılarak değerlendirilen hastalarda, **anksiyete/depresyon, ağrı, hareketlilik ve olağan aktiviteler** alanlarında genel bir iyileşme eğilimi saptanmış; ancak **öz bakım** alanında düzelmenin en az olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastaların %22,2'sinde anksiyete ve depresyon skorlarında anlamlı düzelme gözlenmiş, bu durumun kapsamlı psikososyal destekle daha da iyileştirilebileceği vurgulanmıştır (59).

Literatürde, yaşam kalitesindeki değişimin **primer tümör tipine** göre farklılık gösterebildiği de belirtilmiştir. Özellikle **akciğer kanseri** ve **melanom** kaynaklı beyin metastazlarında SRC sonrası EQ-5D skorlarında anlamlı artışlar gözlenmiş; bu bulgu, Bragstad ve Gerosa'nın çalışmalarıyla da uyumludur. Bu serilerde, SRC sonrası **akciğer kanserine bağlı metastazlarda uzun dönem yaşam kalitesinin daha yüksek** olduğu saptanmıştır (60,61).

Sonuç olarak, mevcut veriler SRC'nin yalnızca lokal kontrol başarısı değil, aynı zamanda **psikolojik, fonksiyonel ve sosyal yaşam alanlarında stabilite ve iyileşme sağlayan bir tedavi seçeneği** olduğunu ortaya koymaktadır. Öz bakım gibi bazı alanlarda sınırlı düzelme görülse de SRC'nin bilişsel fonksiyonları koruyarak **yaşam kalitesini sürdürmede TBRT'ye kıyasla üstünlük sağladığı** düşünülmektedir.

5.5. SRC ile İlgili Çalışmalardaki Bulgular

SRC küçük ve orta büyüklükteki beyin metastazlarının tedavisinde yüksek etkinlik oranlarıyla öne çıkmaktadır. Gruber ve arkadaşları (2023) ile Ene ve ark. (2024), $\leq 1,5$ cm çapındaki lezyonlarda bir yıllık **lokal kontrol oranlarının %65–%86 arasında** değiştiğini bildirmiştir. Bu sonuçlar, SRC'nin küçük hacimli metastazlarda küratif olmasa da uzun dönem kontrol sağlayabildiğini göstermektedir (62,63). Kohortumuzdaki geniş hasta serisinden elde ettiğimiz %76,1'lik lokal kontrol oranı literatürle uyumludur.

Fetcko ve ark. (2017), SRC'nin akut yan etkilerinin genellikle hafif ve geçici olduğunu, en sık görülen semptomların baş ağrısı, mide bulantısı, yorgunluk ve baş dönmesi şeklinde izlendiğini raporlamıştır. Bu toksisitelerin çoğu tedaviden sonraki birkaç hafta içinde tamamen gerilemiştir (64).

Trifiletti ve ark. (2015) ile Rasad ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmalar, SRS'nin beyin sapı veya motor korteks gibi yüksek fonksiyonel riskli bölgelerde bile iyi tolere edildiğini ve ciddi nörolojik komplikasyon riskinin oldukça düşük olduğunu vurgulamıştır (65,66). Need ve ark. (2015) ise bu olgularda olumsuz radyasyon etkilerinin görülme sıklığının sınırlı olduğunu ve genellikle yönetilebilir düzeyde seyrettiğini belirtmiştir (67).

Mangesius ve arkadaşlarının (2024) beyin metastazlarının SRC analizinde, 108 hasta ve 213 metastaz değerlendirildiğinde ortanca **genel sağkalım 15 ay**, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla **%50,5 ve %32,5**, genel **lokal kontrol oranı %89,8**, 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları ise **%90,9** olarak rapor edilmiştir.

Hastaların **%49,1’inde takip süresince yeni metastaz** gelişmiştir. Bizim çalışmamızda 17,53 aylık genel sağkalım süresi saptanmıştır. Mangesius ve arkadaşlarının çalışmada **erkek cinsiyet, düşük KPS ve ilerleyici sistemik hastalık** kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın **SIR’ın** sağkalımla düşük korelasyonu (AUC=0,55, p=0,40), bu endeksin tek başına prognostik değerinin sınırlı olduğunu göstermektedir (68).

Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet, KPS, toplam SRS sayısı, primer tümörün çıkarılmış olması, ekstrasraniyal hastalığın kontrol altında olması ve toplam tümör hacminin genel sağkalımda önemli rol oynadığı görülmüştür. SIR ise önemli bir prognostik faktör olarak görülmüş olup, yeni lezyon gelişimi açısından tek anlamlı değişken olarak değerlendirildi.

5.6. SRC’nin Yan Etkileri

SRC minimal invaziv yapısı ve yüksek lokal kontrol oranlarıyla öne çıkmakla birlikte, belirli oranlarda olumsuz olay gelişimiyle ilişkilidir. **CTCAE v5.0** sınıflamasına göre bu olaylar hafif (Grade 1–2) veya ciddi (Grade 3–4) olarak derecelendirilir ve sıklıkla uygulanan **doz, hedef hacim, lokalizasyon ve histolojik tip** ile ilişkilidir.

Radyasyon nekrozu (RN), SRC sonrası en sık bildirilen geç dönem komplikasyondur. Fetcko ve ark. (2017), RN’nin SRC’den aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabildiğini ve oranların %5–25 arasında değiştiğini bildirmiştir. Nekroz riski genellikle **yüksek doz uygulanan beyin dokusu hacmiyle** ilişkili olup,

Wang ve arkadaşlarının (2024) 215 hastalık serisinde 605 metastaz değerlendirilmiş, **%5,5 oranında semptomatik RN** saptanmıştır. Nekroz sıklığı **daha büyük metastaz hacmi ($p < 0,001$) ve renal hücreli karsinom histolojisi ($p < 0,05$)** ile anlamlı ilişki göstermiştir. Semptomatik RN gelişen hastaların sağkalımı, gelişmeyenlere göre ilginç biçimde daha uzun bulunmuştur (43 ay vs. 14 ay, $p = 0,002$); bu durum RN'nin tedaviye iyi yanıtı tümör alt tiplerinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (69).

Wang serisinde **frontal (%34), serebellar (%19), parietal (%16), temporal (%13) ve oksipital (%13)** dağılım saptanmış olup, infratentorial bölgelerde RN'nin daha nadir izlendiği, buna karşın **motor/duyusal korteks lezyonlarında nöbet riskinin** belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (69). Ayrıca modern dönemde **immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla eşzamanlı SRC uygulaması**, sağkalımı uzatırken RN insidansını artırma potansiyeline sahiptir.

Sneed ve ark. (2015), SRc sonrası görülen **gecikmiş radyasyon nekrozunun** hastaların **%10–20'sinde** geliştiğini ve nörolojik defisitlerle seyredebileceğini belirtmiştir (67).

RN riskini artıran diğer faktörler arasında yüksek Derecelendirilmiş Prognostik Değerlendirme (GPA) (> 2), **SIR > 6**, Yinelemeli Bölümlendirme Analizi (RPA) I, **yaş <60, supratentorial yerleşim ve primer meme kanseri histolojisi** sayılmıştır. Oksipital lob lokalizasyonu sınırda istatistiksel öneme sahipken (70), Minniti (2011) parietal lobun (71) RN gelişimiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda takip süresi boyunca tedavilerin **%28,8’inde radyasyon nekrozu (RN) gelişmiş**, bu olguların 3’ünde tümör ilişkili ödemde artış meydana geldi. Steroid tedavisi ile kontrol altına alındı. Kohortumuzdaki bu oran literatür ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Özellikle vurgulamamız gereken nokta, bu olguların asemptomatik seyretmesidir. Bu durum tedavinin bir yanıtı olarak da değerlendirilebilmektedir. Bizim bulgularımızda radyocerrahi öncesinde kraniyal radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda ödem artışı açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=1,000$), RN gelişim riski anlamlı biçimde 2,21 kat artmıştır.

Nöbetler, SRC’nin daha nadir ancak klinik açıdan önemli komplikasyonları arasındadır. Williams ve ark. (2009) nöbetlerin %2–10 oranında görülebildiğini (72); Prasad (2024) ve Erner (2022), bu riskin **motor korteks tutulumu ve ışınlanan toplam hacimle** anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (66,73,74). Wang (2024) çalışmasında, motor veya duyuşal korteksteki lezyonlarda yeni nöbet gelişme oranı %25 iken, diğer bölgelerde %6 olarak bildirilmiştir (69).

Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, SRC sonrası olumsuz olayların çoğunun **hafif-orta şiddette, yönetilebilir** nitelikte olduğu, ancak **radyasyon nekrozu ve nöbetlerin** klinik açıdan en önemli komplikasyonlar olarak öne çıktığı görülmektedir. RN riskinin, ışınlanan hacim, doz dağılımı, histolojik tip ve lokalizasyon gibi çoklu faktörlere bağlı olduğu unutulmamalıdır.

Kohortumuzdaki arşiv kayıtları incelendiğinde; GKRC öncesi nöbet öyküsü olanlara veya motor ve duyuşal korteks, temporal lob gibi nöbet açısından riskli bölgelerde lezyonu olan, toplam tümör hacmi fazla olan hastalara klinik ve

radyolojik değerlendirme sonrası antiepileptik tedavi başlanmıştır. GKRC sonrası hiçbir hastada yeni gelişen nöbet olgusu saptanmamıştır.

Radyasyon nekrozu (RN), SRC'nin en sık görülen geç dönem komplikasyonlarından biri olup, genellikle semptomatik ödem ve kitle etkisiyle klinik olarak belirti verir. Bu durumda kortikosteroidler sıklıkla ilk basamak tedavi olarak tercih edilir; ancak bazı hastalarda steroid yanıtı yetersiz olabilir veya uzun süreli kullanım ciddi yan etkilerle sınırlanabilir. Son yıllarda bu tür olgularda **vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)**'nün patogenezdaki rolü nedeniyle **Bevacizumab (Bev)** tedavisi ön plana çıkmıştır. Bevacizumab, insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur ve endotel hücre proliferasyonunu, vasküler geçirgenliği ve ödem oluşumunu azaltarak RN gelişimini baskılayabilir.

Yoshii (2008) ve Zhuang (2019) gibi çalışmalarda Bev'in düşük doz protokollerle bile etkin olabileceği, perilezyonel ödemin azalması ve nörolojik semptomlarda belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir (75,76). Mustafayev ve arkadaşlarının çalışmasında, kortikosteroide dirençli hastalarda Bevacizumab uygulamasıyla **%77,5 oranında klinik yanıt** ve radyolojik iyileşme elde edilmiştir (77).

Nobel (2025) ise daha uzun takip verileriyle, hastaların yaklaşık yarısında 12–24 ay süreyle **kalıcı lezyon hacmi azalması ve klinik iyileşme** gözlemlemiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda nüks veya yeniden büyüme eğilimi gözlemlendiği için, tedavinin kişiselleştirilmesi ve uzun dönem izlem gerekliliği vurgulanmaktadır (78).

Bevacizumab tedavisinin etkinliği çeşitli çalışmalarda kanıtlanmış olsa da yüksek maliyeti, olası sistemik yan etkiler (hipertansiyon, proteinüri, tromboembolik olaylar) ve sınırlı hasta seçimi nedeniyle tüm olgular için standart bir uygulama haline gelmemiştir. Bizim alışmamızda, hiçbir hastada Bevacizumab tedavisine ihtiyaç duyulmamış; tüm olgular kortikosteroid ve konservatif yaklaşımla başarılı şekilde yönetilmiştir.

Liu ve arkadaşlarının 2002–2021 yılları arasındaki 993 hastayı kapsayan geniş ölçekli analizinde, TBRT + SRC uygulanan olgularda lökoensefalopati insidansının yalnızca SRC uygulanan gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir ($p < 0,001$). Çalışmada lökoensefalopati gelişiminin, özellikle **toplam tümör hacminin 28 cm^3 'ü aşması** ($p = 0,028$) ve **ileri yaş (> 77 yıl)** ($p = 0,025$) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Yazarlar, SRC'nin oligo-metastatik hastalarda lökoensefalopati açısından güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu vurgulamış; toplam tümör hacminin ve yaşın önemli prognostik belirteçler olduğunu öne sürmüşlerdir (79). Bu bulgular, **tümör hacminin prognostik değerine** dikkat çeken diğer çalışmalarla da paraleldir. Routman ve ark. (2018) oklu beyin metastazlarında SRC uygulanan olgularda **lezyon hacminin prognostik bir faktör** olduğunu göstermiştir (80). Dolayısıyla, yüksek tümör hacmi hem radyasyon sonrası beyaz cevher toksisitesini (lökoensefalopati) artırmakta hem de klinik sonuçları olumsuz etkileyen bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Bizim alışmamızda lökoensefalopati görülmemiştir.

5.7. SRC Sonrası Görüntüleme Bulguları

SRC sonrası radyasyon nekrozu, psödo progresyon ve gerçek progresyonun ayırt edilmesi, tedavi planlamasında kritik öneme sahiptir. Literatürde bu ayrımın konvansiyonel MRG bulgularıyla sınırlı kalmadığı, ileri düzey tekniklerin tanınal doğruluğu artırdığı vurgulanmaktadır. Radyocerrahinin biyolojik etkileri, erken dönemde merkezi ödem, kılcal proliferasyon ve halka şeklinde kontrastlanma; ara dönemde kavitasyon ve perilezyonel ödem, geç dönemde ise periferik glial skar oluşumu ve hacim küçülmesiyle karakterizedir. Bu morfolojik dönüşümler tedavi yanıtını yansıtır ve progresyon lehine değerlendirilebilecek yalancı hacim artışlarının ayırt edilmesine yardımcı olur.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) analizleri, hücresel yoğunluk ve interstisyel sıvı birikimi arasındaki farkı göstermesi açısından özellikle değerlidir. Kang ve arkadaşları (2009) ile Sawlani ve ark. (2019), SRC sonrası tümör nüksü ile radyonekrozun ayırımında ADC değerlerinin $900-1000 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ kesme değerleriyle anlamlı farklılık gösterdiğini bildirmiştir (81,82).

Chen ve ark. (2017) ise, SRS sonrası 1. ve 6. ayda ADC ve tümör hacmi değişimlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan difüzyon indeksinin, tedavi yanıtının erken biyobelirteci olabileceğini öne sürmüştür (83).

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) endotel hücre hasarına bağlı mikrovasküler değişikliklere ve mikrohemorajilere duyarlılığı sayesinde tedavi etkisini değerlendirmede önemli bir tamamlayıcı yöntemdir (84,85).

SWI ve T1/T2 uyumsuzluğunun radyocerrahi sonrası mikrohemoraji ve radyonekroz gibi tümör mikroçevre değişikliklerini tespit etmek için değerli araçlar olduğu görülmüştür (86).

Morfo-fonksiyonel değerlendirmelerde, SRC sonrası ödem ve lezyon hacminde erken azalma, lokal kontrolün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Garcia-Rizk (2024), tedavi edilen lezyonların çoğunda solid yapıdan kistik morfolojiye dönüşüm, **Sıvı Baskılamalı T2 Ağırlıklı Görüntüleme (FLAIR)** ödeminde gerileme ve manyetik duyarlılık alanlarında artış gözlemlemiş; bu değişikliklerin radyasyonun biyolojik etkilerini ve başarılı tedavi yanıtını yansıttığını belirtmiştir (86).

Son yıllarda geliştirilen **Kontrast Temizleme Analizi (Contrast Clearance Analysis, CCA)** ise, kontrast ajanının doku içinde kalış süresine dayalı olarak radyasyon kaynaklı etkilerle gerçek tümör progresyonunu ayırt etmede umut verici bir araçtır. Goulenko (2024), CCA'nın gadolinyum temizlenme kinetiğine dayanarak olumsuz radyasyon etkilerini tümör tekrarı veya ilerlemeden güvenle ayırabildiğini bildirmiştir. Bu teknik, histopatolojik doğrulama ile yüksek korelasyon göstermiş ve özellikle geç dönem kontrast ekstrevasiyon paternleriyle iyi uyum sağlamıştır (87).

Kohortumuzda psödo progresyon ile radyonekroz ayrımı, seri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) takipleri ve klinik değerlendirmelerle yapılmıştır. Gerekli olgularda MRG spektroskopisi ve perfüzyon incelemeleri gibi ileri görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmıştır. Güncel literatürde önerilen

yaklaşımlar doğrultusunda, ileri görüntüleme ve değerlendirme stratejilerinin klinik uygulamalara entegrasyonu önem taşımaktadır.

5.8. SRC Sonrası Peri tümöral Ödem ve Kortikosteroid Kullanımı

Gamma Knife ve diğer SRC yöntemlerinden sonra görülen **peri tümöral ödem** hem tümör kontrolü hem de semptomatik iyileşme açısından önemli bir parametredir. Kaur ve ark. (2023), SRC sonrası ilk üç ay içinde ödemdeki erken regresyonun, ilerleyen dönemde **lokal kontrol başarısı** ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlk takipte (0–90 gün) ödemde küçülme saptanan hastalarda bu eğilim devam ederken, erken ödem gerilemesi aynı zamanda **tümör hacmindeki küçülme** ile paralel seyretmiştir. Bu bulgular, ödemin yalnızca radyasyon etkisinin yan ürünü değil, tedaviye verilen biyolojik yanıtın da bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (88).

SRC öncesinde veya sonrasında kortikosteroid kullanımı, semptomatik beyin ödeminin yönetiminde geleneksel bir yaklaşımdır. Lee ve ark. (2014), tek seans Gamma Knife uygulanan 119 büyük metastatik lezyonda (ortalama hacim 16,8 cm³) peri tümöral ödemin %66'sında azaldığını, %18'inde stabil kaldığını ve yalnızca %16'sında ilerlediğini bildirmiştir. Ayrıca, tek metastazı bulunan, daha yüksek KPS skoruna sahip ve daha önce TBRT almamış hastalarda **kortikosteroid ihtiyacının belirgin biçimde azaldığı** gözlemlenmiştir. Bu veriler, ödem regresyonunun klinik iyileşme ve steroid kesilmesiyle doğrudan bağlantılı olduğunu desteklemektedir (89).

Kohortumuzda Radyocerrahi öncesi steroid kullanımının lokal kontrol, yeni metastaz gelişimi veya genel kraniyal hastalık açısından bir etkisi görülmedi

Modern dönemde immünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla birlikte tedavi edilen metastatik beyin hastalarında kortikosteroid kullanımı ayrı bir dikkat gerektirir. Cho (2025), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri kaynaklı beyin metastazlarında 129 hastalık prospektif çalışmasında, **radyocerrahiden 30 gün önce veya sonra toplam ≥ 100 mg deksametazon** kullanımının, **daha kısa medyan sağkalım** ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analizlerde, kümülatif deksametazon dozu ve erkek cinsiyet, bağımsız kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Çalışma, semptomatik ödemin varlığında bile yüksek doz steroid yerine **erken lokal tedavinin (örneğin SRC)** tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadır (90).

Steroidler ödem kontrolü açısından etkili olsa da **immünosupresif etkileri** nedeniyle özellikle immünoterapilerle eşzamanlı kullanımlarda olumsuz sonuçlar doğurabilir. Arbour ve ark. (2018) ile Fucà ve ark. (2019), 28 veya 30 gün içinde ≥ 10 mg prednizon eşdeğeri doz alan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında **daha düşük sağkalım** bildirmiştir (91,92).

Bu nedenle güncel ASCO-SNO-ASTRO kılavuzları, hafif semptomlu veya asemptomatik hastalarda yalnızca destekleyici tedavi ile yetinilmesini ve kortikosteroidlerin mümkün olan en düşük etkin dozda kısa süreli kullanılmasını önermektedir.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, SRC sonrası ödem yönetiminde **düşük doz ve kısa süreli steroid kullanımı**, immünolojik yan etkilerden kaçınmak için daha uygun görünmektedir. Bizim serimizdeki hastalarda radyocerrahi sonrası **klirik olarak anlamlı steroid ihtiyacı doğmamış**, bu durum güçlü peri tümöral ödem kontrolünün ve erken dönemde elde edilen radyolojik yanıtın bir göstergesi olmuştur. Ayrıca ödem regresyonunun erken dönemde MRI ile izlenmesi, gereksiz kortikosteroid tedavisinden kaçınmayı kolaylaştırabilir.

5.9. Çok Sayıda Beyin Metastazında Gamma Knife Radyocerrahisinin Etkinliği

Son yıllarda, çok sayıda beyin metastazı bulunan hastalarda SRC'nin uygulanabilirliği konusunda paradigmlar değişmiştir. Daha önce bu hasta grubu genellikle TBRT için aday olarak değerlendirilirken, güncel literatür SRC'nin çoklu metastazlarda da güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini ortaya koymuştur. Yamamoto ve arkadaşlarının çok merkezli JLGK0901 çalışmasında, 5-10 metastazı olan hastalarda SRC sonrası sağkalım ve komplikasyon oranlarının 1-4 metastazı olanlarla benzer olduğu bildirilmiştir (93,94). Benzer şekilde, Wei ve arkadaşları (2023), 20'den fazla beyin metastazı bulunan olgularda bile Gamma Knife tedavisinin kabul edilebilir 12 ayda %24 sağkalım oranları ve düşük advers radyasyon etkisi oranları (%4) ile uygulanabildiğini göstermiştir (95).

Çok merkezli hacim-eşleştirmeli çalışmada (2025), tek metastazı olan hastalar ile 20’den fazla metastazı olan hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamış; yalnızca çok sayıda metastazı olan hastalarda uzak tümör gelişiminin daha sık izlendiği belirtilmiştir (96).

Bu bulgular, metastaz sayısından ziyade toplam tümör hacmi, sistemik hastalık kontrolü ve performans skorunun hasta prognozunu belirlemede daha önemli olduğunu desteklemektedir. Nitekim Knoll ve ark. (2018) ile Rusthoven ve ark. (2020) da ≥ 10 metastazlı hastalarda bile lokal kontrol ve sağkalımın metastaz sayısından bağımsız olduğunu bildirmiştir (97,98).

Günümüzde çok sayıda metastazı olan hastalarda dahi, uygun hacim ve performans kriterlerini sağlayan olgularda SRC’nin TBRT’ye alternatif olarak uygulanabileceği kabul edilmektedir.

Bizim serimizde, en fazla altı metastazı bulunan hastalar Gamma Knife ile tedavi edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, literatürdeki geniş serilerle benzer şekilde, çoklu metastaz varlığının lokal kontrol ve sağkalım üzerinde anlamlı bir olumsuz etkiye yol açmadığını göstermektedir. Bu bulgu, metastaz sayısının tek başına dışlama kriteri olarak kullanılmaması gerektiğini savunan güncel yaklaşımları desteklemektedir. Çalışmamızda da hasta prognozunu belirlemede asıl etkili faktörün metastaz sayısından ziyade tümör hacmi, sistemik hastalık kontrolü ve performans durumu olduğu saptanmıştır.

5.10. Birincil Tümör Türüne Göre SRC Uygulaması

Meme kanserine bağlı beyin metastazları, özellikle sistemik tedavilerle sağkalımı uzayan hastalarda giderek daha sık karşılaşılan bir klinik tablo haline gelmiştir. Güncel veriler, bu hasta grubunda SRC'nin etkili ve güvenli bir lokal tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Almeida ve arkadaşlarının (2024) gerçekleştirdiği sistematik inceleme ve meta-analizde, 1228 hastayı kapsayan 16 çalışmanın birleşik analiziyle SRC sonrası ortalama medyan sağkalımın $13,1 \pm 3,8$ ay, bir yıllık genel sağkalım oranının ise %53,05 olduğu bildirilmiştir. Bu oran, 2000'li yılların başına kıyasla belirgin bir iyileşmeyi yansıtmaktadır ve modern sistemik tedaviler ile gelişen SRC tekniklerinin sinerjik etkisini göstermektedir. Aynı analizde, bir yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %42–79 arasında, lokal rekürrens oranı %16–52 arasında ve uzak nüks oranı %30–40 arasında değişmektedir. Ayrıca akut olumsuz olay oranının %15 civarında olması, SRC'nin genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir (99).

Bizim serimizde %21 oranıyla ikinci en sık görülen metastazlar meme kanseri kaynaklıydı. Primer tümörün meme kanseri olması, akciğer kanserine kıyasla lokal kontrol başarısızlığına kadar geçen sürede istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir.

SRC'nin zamanlaması ve postoperatif rolü de önemli bir tartışma konusudur. Hong (2025) çalışmasında, cerrahi rezeksiyon sonrası leptomeningeal yayılım gelişimini incelemiş ve ≤ 45 yaş, üçlü negatif alt tipi ve parça parça rezeksiyonun yüksek leptomeningeal yayılım riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle, bu risk faktörlerine sahip hastalarda preoperatif SRC'nin uygun bir alternatif olabileceği öne sürülmüştür (100). Ayrıca, literatürde postoperatif SRC'nin TBRT'ye kıyasla leptomeningeal yayılım riskini %45'e kadar artırmayacağı yönünde bulgular mevcuttur (101–104). Bu durum, postoperatif radyoterapi seçiminin bireyselleştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, meme kanseri beyin metastazlarında SRC, özellikle sistemik kontrolün sağlandığı ve sınırlı intrakraniyal hastalığı olan olgularda güçlü bir lokal tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak alt tiplere göre belirgin sağkalım farkları, cerrahi sonrası leptomeningeal yayılım riski ve uzak progresyon oranları göz önüne alındığında, SRC'nin zamanlaması ve kombinasyon stratejilerinin moleküler biyolojiye dayalı olarak kişiselleştirilmesi gerekmektedir.

Akciğer kanseri, beyin metastazlarının en sık görüldüğü primer tümör olup, bu grupta SRC, özellikle sistemik tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle birlikte giderek daha geniş bir hasta popülasyonunda uygulanabilir hale gelmiştir. Modern dönemde yapılan geniş ölçekli analizler, SRC'nin hem genel sağkalımı hem de nörolojik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir.

Güncel veriler, SRC'nin yalnızca küçük lezyonlar veya sınırlı metastaz sayısı ile kısıtlanmaması gerektiğini göstermektedir. Özellikle iyi performans durumuna sahip, sistemik hastalığı kontrol altında olan hastalarda TBRT'nin uzun dönem bilişsel toksisitelerine kıyasla SRC'nin tercih edilmesi önerilmektedir. Bu

yaklaşım hem lokal kontrolü optimize etmekte hem de yaşam kalitesini koruyarak nörolojik komplikasyonları azaltmaktadır.

Bizim sonuçlarımızda primer tümör kaynağının akciğer tümörleri olması lokal kontrol açısından avantajlı olduğu görülmüştür.

5.11. Abscopal Etki

Cahill ve ark. (2024) tarafından yürütülen retrospektif analiz, SRC öncesi dönemde metastatik yükün son derece dinamik olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Bu çalışmada, yalnızca iki haftalık aralıkta hastaların %50'sinde yeni metastatik odaklar saptanmış ve lezyon hacmi %75'e kadar artış göstermiştir. Bu bulgu, sistemik tedavi alan hastalarda dahi intrakraniyal hastalığın hızlı progresyon gösterebildiğini ve radyocerrahi uygulanmaması durumunda erken dönemde yeni metastaz gelişiminin kaçınılmaz olduğunu göstermektedir (105).

Buna karşın bizim çalışmamızda, GKRC uygulanan olgularda yeni metastaz gelişimine kadar geçen süre ortalama **14 ay** olarak izlendi. Bu gözlem, radyocerrahinin yalnızca lokal kontrol değil, aynı zamanda uzak metastaz gelişimini de geciktiren bir sistemik immün modülasyon etkisi oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Zhang ve ark. (2025) çalışması, bu olasılığı destekler niteliktedir. Çoklu beyin metastazı olan ve çok seanslı GKRC uygulanan küçük hücreli dışı akciğer

kanseri olgularının %38’inde, ışınlanmamış lezyonlarda spontan tümör regresyonu gözlenmiştir. Dahası, bu etkinin özellikle eş zamanlı immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi alan hastalarda %50’nin üzerine çıktığı bildirilmiştir. Yazarlar, bu fenomeni “intrakraniyal absopal etki” olarak tanımlamış ve mekanizmanın radyasyonla indüklenen neoantijen ekspresyonu, dendritik hücre aktivasyonu ve CD8⁺ sitotoksik T lenfosit aracılı immün yanıt üzerinden geliştiğini  ne sürmüştür (106).

Bu mekanistik  er eve, bizim hasta grubumuzda uzak metastaz gelişiminin gecikmesini açıklayabilecek güçlü bir biyolojik dayanak sunmaktadır. Lokal radyocerrahi ile oluşturulan immünojenik hücre ölümü, özellikle immün sistemin aktif olduğu hasta alt gruplarında sistemik antitümör yanıtı uyarak mikrometastatik odakların baskılanmasına yol açabilir. Nitekim son yıllarda radyocerrahi–immünoterapi kombinasyonlarının sinerjik etkisi pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir.

Cahill’in verilerinde radyocerrahi öncesi sadece 2–3 haftada metastatik yükün dramatik artışı, hastalığın doğal seyrinin ne kadar agresif olabileceğini gösterirken; bizim serimizde radyocerrahi sonrası 14 aya kadar uzayan uzak metastaz gelişim süresi, bu agresif biyolojinin radyocerrahi ile kontrol altına alınabildiğini ve olası bir sistemik bağışıklık yanıtının devreye girdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar, GKRC’nin yalnızca lokal tümör kontrolü değil, aynı zamanda immün sistem aracılığıyla uzak intrakraniyal

hastalığın ilerlemesini geciktirme potansiyeline sahip olabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Gamma Knife Ünitesi'nin 20 yıllık klinik deneyimini temel alarak beyin metastazlarında GKRC'nin uzun dönem etkinliğini ve prognostik faktörlerini ortaya koymuştur.
- GKRC, tek veya sınırlı sayıda metastazı bulunan hastalarda **yüksek lokal kontrol oranı (%76,1)** ve **ortalama 17,53 ay medyan genel sağkalım** sağlamıştır. Bu değerler, literatürde bildirilen oranlarla uyumludur.
- **Primer tümör kontrolü, SIR skoru, KPS, toplam tümör hacmi** ve **yaş** sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip parametreler olarak belirlenmiştir. Özellikle **tümör hacmi**, metastaz sayısından daha güçlü bir prognostik belirteçtir.
- Lokal kontrol başarısızlığına kadar geçen süre 42 ayın üzerindedir; bu durum SRC'nin uzun süreli tümör baskılama potansiyelini göstermektedir.
- Takip süresi boyunca olguların %38,95'inde yeni beyin metastazı gelişmiştir. **Yeni metastaz gelişimine kadar geçen ortalama süre 14 aydır.** Bu sürenin literatürde bildirilen ortalamalardan uzun olması, **radycerrahinin olası bir abscopal etki** yaratabileceğini düşündürmektedir.

- **SIR**, yeni lezyon gelişimi açısından tek anlamlı değişken olarak değerlendirildi. Önemli bir prognostik faktör olarak klinik takipte kullanılması önerilmektedir.
- Kraniyal progresyonsuz sağkalım ortalama **7 ay** olarak bulunmuş; burada yaş, primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmış olması, primer tümör kontrolü ve toplam tümör hacmi anlamlı belirleyiciler olmuştur.
- Radyasyona bağlı komplikasyon oranı düşüktür: **%28,8 radyasyon nekrozu** ve **%2,9 semptomatik ödem** saptanmış; olguların çoğu steroid tedavisiyle kontrol altına alınmıştır. Cerrahi müdahale gereksinimi yalnızca **%0,5** olguda görülmüştür.
- Primer tümör türüne göre sağkalım incelendiğinde; **meme ve over metastazları** daha uzun sağkalımla, **akciğer ve melanom metastazları** ise daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir. Meme kanserli olgularda medyan sağkalım **84,9 ay**, akciğer kaynaklı metastazlarda ise **27 ay** olarak hesaplanmıştır.
- Bu bulgular, SRC'nin hem lokal kontrol hem de uzun dönem sağkalım açısından güçlü ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.
- Sonuç olarak, **GKRC**, düşük komplikasyon oranı ve yüksek kontrol başarısıyla beyin metastazı tedavisinde ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yerini korumaktadır. Özellikle tümör hacminin düşük, primer hastalığın kontrol altında ve performans skorunun yüksek olduğu olgularda **optimal tedavi etkinliği** elde edilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hall W, Djalilian H, Nussbaum E, Cho K. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol*. Ağustos 2000;17(4):279-86.
2. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: Natural history and results of treatment. *Cancer*. 15 Temmuz 1981;48(2):384-94.
3. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. Ocak 2011;22(1):1-6.
4. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep*. Şubat 2012;14(1):48-54.
5. Schouten LJ, Rutten J, Huvenceers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 15 Mayıs 2002;94(10):2698-705.
6. Winograd E, Rivers CI, Fenstermaker R, Fabiano A, Plunkett R, Prasad D. The case for radiosurgery for brainstem metastases. *J Neurooncol*. Temmuz 2019;143(3):585-95.
7. Chu FCH, Hilaris BB. Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases. *Cancer*. Mayıs 1961;14(3):577-81.
8. Badiyan SN, Regine WF, Mehta M. Stereotactic Radiosurgery for Treatment of Brain Metastases. *J Oncol Pract*. Ağustos 2016;12(8):703-12.
9. McDuff SGR, Taich ZJ, Lawson JD, Sanghvi P, Wong ET, Barker FG, vd. Neurocognitive assessment following whole brain radiation therapy and radiosurgery for patients with cerebral metastases: Table 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aralık 2013;84(12):1384-91.
10. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano JP, Carpentier AF, Gonçalves A, vd. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol*. Aralık 2012;7(1):77.
11. Cheng H, Chen H, Lv Y, Chen Z, Li CR. Prospective memory impairment following whole brain radiotherapy in patients with metastatic brain cancer. *Cancer Med*. Ekim 2018;7(10):5315-21.
12. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, vd. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Ağustos 2017;18(8):1049-60.
13. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, vd. 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*. 26 Temmuz 2016;316(4):401.
14. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, vd. 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*. 2004;363.
15. Buwaidar A, Backlund EO, Almqvist P, Lippitz B, Fletcher-Sandersjö A,

- Bartek J. 55-Year Follow-Up of the First Adult Patient With Craniopharyngioma Treated With Gamma Knife Radiosurgery. *Neurosurgery*. Eylül 2024;95(3):e71-8.
16. Sacks P, Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am*. Ekim 2020;31(4):481-8.
 17. Ayala-Peacock DN, Peiffer AM, Lucas JT, Isom S, Kuremsky JG, Urbanic JJ, vd. A nomogram for predicting distant brain failure in patients treated with gamma knife stereotactic radiosurgery without whole brain radiotherapy. *Neuro-Oncol*. 01 Eylül 2014;16(9):1283-8.
 18. Louis S, Hospital V. RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS (RPA) OF PROGNOSTIC FACTORS IN THREE RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP (RTOG) BRAIN METASTASES TRIALS. *Brain Metastases*. 1997;37(4).
 19. Ratosa I, Skoblar Vidmar M. Stereotactic radiosurgery for patients with breast cancer brain oligometastases — molecular subtypes and clinical outcomes. *Rep Pract Oncol Radiother*. 25 Şubat 2021;26(1):1-11.
 20. Wilson TG, Robinson T, MacFarlane C, Spencer T, Herbert C, Wade L, vd. Treating Brain Metastases from Breast Cancer: Outcomes after Stereotactic Radiosurgery. *Clin Oncol*. Haziran 2020;32(6):390-6.
 21. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, vd. Brain Metastases in Newly Diagnosed Breast Cancer: A Population-Based Study. *JAMA Oncol*. 01 Ağustos 2017;3(8):1069.
 22. Raghavendra AS, Ibrahim NK. Breast Cancer Brain Metastasis: A Comprehensive Review. *JCO Oncol Pract*. Ekim 2024;20(10):1348-59.
 23. Gomes-Lima CJ, Wu D, Rao SN, Punukollu S, Hritani R, Zeymo A, vd. Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc*. 01 Şubat 2019;3(2):359-71.
 24. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, vd. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. *Neuro-Oncol*. 19 Ekim 2017;19(11):1511-21.
 25. Oweira H, Petrausch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, vd. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: A Surveillance Epidemiology and End Results database analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1872.
 26. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, vd. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 07 Haziran 2006;295(21):2483-91.
 27. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, vd. Adjuvant Whole-Brain Radiotherapy Versus Observation After Radiosurgery or Surgical Resection of One to Three Cerebral Metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol*. 10 Ocak 2011;29(2):134-41.
 28. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, vd. Neurocognitive Function of Patients with Brain Metastasis Who Received Either Whole Brain Radiotherapy Plus Stereotactic Radiosurgery or Radiosurgery Alone. *Int J Radiat Oncol*. Ağustos 2007;68(5):1388-95.

29. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, vd. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Ağustos 2017;18(8):1040-8.
30. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, vd. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Kasım 2009;10(11):1037-44.
31. Palmer JD, Klammer BG, Ballman KV, Brown PD, Cerhan JH, Anderson SK, vd. Association of Long-term Outcomes With Stereotactic Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Resected Brain Metastasis: A Secondary Analysis of The N107C/CEC.3 (Alliance for Clinical Trials in Oncology/Canadian Cancer Trials Group) Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 01 Aralık 2022;8(12):1809.
32. Minniti G, Niyazi M, Andratschke N, Guckenberger M, Palmer JD, Shih HA, vd. Current status and recent advances in resection cavity irradiation of brain metastases. *Radiat Oncol.* Aralık 2021;16(1):73.
33. Rubino S, Oliver DE, Tran ND, Vogelbaum MA, Forsyth PA, Yu HHM, vd. Improving Brain Metastases Outcomes Through Therapeutic Synergy Between Stereotactic Radiosurgery and Targeted Cancer Therapies. *Front Oncol.* 02 Mart 2022;12:854402.
34. Khan M, Arooj S, Li R, Tian Y, Zhang J, Lin J, vd. Tumor Primary Site and Histology Subtypes Role in Radiotherapeutic Management of Brain Metastases. *Front Oncol.* 07 Temmuz 2020;10:781.
35. Tonse R, Tom MC, Mehta MP, Ahluwalia MS, Kotecha R. Integration of Systemic Therapy and Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Cancers.* 22 Temmuz 2021;13(15):3682.
36. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
37. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, vd. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* Haziran 2015;16(6):e270-8.
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, vd. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* Ocak 2009;45(2):228-47.
39. Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, Adler JR, Harsh GR, Atalar B, vd. What Is the Optimal Treatment of Large Brain Metastases? An Argument for a Multidisciplinary Approach. *Int J Radiat Oncol.* Kasım 2012;84(3):688-93.
40. Han JH, Kim DG, Chung HT, Paek SH, Park CK, Jung HW. Radiosurgery for Large Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* Mayıs 2012;83(1):113-20.
41. Hasegawa T, Kato T, Yamamoto T, Iizuka H, Nishikawa T, Ito H, vd. Multisession gamma knife surgery for large brain metastases. *J Neurooncol.* Şubat 2017;131(3):517-24.
42. Higuchi Y, Serizawa T, Nagano O, Matsuda S, Ono J, Sato M, vd. Three-Staged Stereotactic Radiotherapy Without Whole Brain Irradiation for Large Metastatic Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol.* Ağustos 2009;74(5):1543-8.
43. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, Brown PD, Sahgal A, Chiang VL,

- vd. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials. *Int J Radiat Oncol.* Mart 2019;103(3):618-30.
44. Mishra A, Koffler D, Calugaru E, Rowe N, Viswanatha SD, Begley S, vd. Let's make size not matter: tumor control and toxicity outcomes of hypofractionated Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases. *J Neurooncol.* Temmuz 2023;163(3):587-95.
 45. Yomo S, Hayashi M, Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors. *J Neurooncol.* Ağustos 2012;109(1):159-65.
 46. Terry F, Merenzon MA, Daggubati L, Zullo K, Levy AS, Bhatia S, vd. Two-stage radiosurgery for large brain metastases: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Neurosurg Focus.* Ağustos 2023;55(2):E5.
 47. Lee JH, Kim IY, Jung S, Jung TY, Moon KS, Kim YJ, vd. Two-Day Fraction Gamma Knife Radiosurgery for Large Brain Metastasis. *J Korean Neurosurg Soc.* 01 Eylül 2024;67(5):560-7.
 48. Press RH, Zhang C, Chowdhary M, Prabhu RS, Ferris MJ, Xu KM, vd. Hemorrhagic and Cystic Brain Metastases Are Associated With an Increased Risk of Leptomeningeal Dissemination After Surgical Resection and Adjuvant Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery.* Kasım 2019;85(5):632-41.
 49. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, vd. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* Ocak 2010;96(1):33-43.
 50. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, Peterson D, O'Neill K, Beaney R. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treat Rev.* Şubat 2014;40(1):48-59.
 51. Hong S, Adam S, Takami H, Umekawa M, Shinya Y, Hasegawa H, vd. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for large cystic brain metastases: a comparison with and without cyst aspiration via Ommaya reservoir. *Neurosurg Rev.* 23 Mayıs 2025;48(1):435.
 52. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, vd. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *Neuro-Oncol.* 12 Mart 2022;24(3):331-57.
 53. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* Mayıs 2006;32(3):203-13.
 54. Robin TP, Rusthoven CG. Strategies to Preserve Cognition in Patients With Brain Metastases: A Review. *Front Oncol.* 09 Ekim 2018;8:415.
 55. Gondi V, Bauman G, Bradfield L, Burri SH, Cabrera AR, Cunningham DA, vd. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* Temmuz 2022;12(4):265-82.
 56. Alrasheed AS, Aleid AM, Alharbi RA, Alamer MA, Alomran KA, Bin Maan SA, vd. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy for

intracranial metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg Neurol Int.* 24 Ocak 2025;16:18.

57. Vlachos N, Lampros MG, Filis P, Voulgaris S, Alexiou GA. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after resection of solitary brain metastasis: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg X.* Nisan 2023;18:100170.

58. Verhaak E, Schimmel WCM, Sitskoorn MM, Hanssens PEJ, Butterbrod E, Gehring K. The long-term course and relationship with survival of multidimensional fatigue in patients with brain metastases after Gamma Knife radiosurgery. *J Cancer Res Clin Oncol.* Eylül 2023;149(12):9891-901.

59. Pham DQ, Sheehan DE, Sheehan KA, Katsos K, Fadul CE. Quality of life after stereotactic radiosurgery for brain metastasis: an assessment from a prospective national registry. *J Neurooncol.* Ocak 2025;171(2):383-91.

60. Bragstad S, Flatebø M, Natvig GK, Eide GE, Skeie GO, Behbahani M, vd. Predictors of quality of life and survival following Gamma Knife surgery for lung cancer brain metastases: a prospective study. *J Neurosurg.* Temmuz 2018;129(1):71-83.

61. Gerosa M, Tomazzoli L. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2005;102.

62. Gruber I, Weidner K, Treutwein M, Koelbl O. Stereotactic radiosurgery of brain metastases: a retrospective study. *Radiat Oncol.* 19 Aralık 2023;18(1):202.

63. Ene CI, Abi Faraj C, Beckham TH, Weinberg JS, Andersen CR, Haider AS, vd. Response of treatment-naïve brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Nat Commun.* 02 Mayıs 2024;15(1):3728.

64. Fetcko K, Lukas RV, Watson GA, Zhang L, Dey M. Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. *Medicine (Baltimore).* Ekim 2017;96(43):e8293.

65. Trifiletti DM, Lee CC, Winardi W, Patel NV, Yen CP, Lerner JM, vd. Brainstem metastases treated with stereotactic radiosurgery: safety, efficacy, and dose response. *J Neurooncol.* Kasım 2015;125(2):385-92.

66. Prasad S, Alzate JD, Mullen R, Bernstein K, Qu T, Silverman J, vd. Outcomes of Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases in the Motor Cortex. *Neurosurgery.* Mart 2024;94(3):606-13.

67. Sneed PK, Mendez J, Vemer-van Den Hoek JGM, Seymour ZA, Ma L, Molinaro AM, vd. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* Ağustos 2015;123(2):373-86.

68. Mangesius J, Seppi T, Arnold CR, Mangesius S, Kerschbaumer J, Demetz M, vd. Prognosis versus Actual Outcomes in Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Reliability of Common Prognostic Parameters and Indices. *Curr Oncol.* 26 Mart 2024;31(4):1739-51.

69. Wang B, Bukowski A, Kaidar-Person O, Choi JM, Sasaki-Adams DM, Jaikumar S, vd. Association between tumor location and toxicity outcomes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* Ocak

2025;171(2):473-83.

70. Doğan B, Demir H, Işık N, Gunalp G, Günbey HP, Yaprak G. Investigation of the risk factors in the development of radionecrosis in patients with brain metastases undergoing stereotactic radiotherapy. *Br J Radiol*. 07 Mayıs 2024;97(1157):1022-8.
71. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, vd. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol*. Aralık 2011;6(1):48.
72. Williams BJ, Suki D, Fox BD, Pelloski CE, Maldaun MVC, Sawaya RE, vd. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications: Clinical article. *J Neurosurg*. Eylül 2009;111(3):439-48.
73. Lerner EC, Srinivasan ES, Broadwater G, Haskell-Mendoza AP, Edwards RM, Huie D, vd. Factors Associated With New-Onset Seizures Following Stereotactic Radiosurgery for Newly Diagnosed Brain Metastases. *Adv Radiat Oncol*. Kasım 2022;7(6):101054.
74. Miller MS, Kim W, Harary M, Savjani RR, Lee J, Telesca D, vd. Seizure outcomes following single-fraction versus hypofractionated radiosurgery for brain metastases: a single-center experience. *J Neurosurg*. 01 Ekim 2023;139(4):925-33.
75. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol*. Kasım 2008;25(2):51-8.
76. Zhuang H, Zhuang H, Shi S, Wang Y. Ultra-Low-Dose Bevacizumab For Cerebral Radiation Necrosis: A Prospective Phase II Clinical Study. *OncoTargets Ther*. Ekim 2019;Volume 12:8447-53.
77. Zoto Mustafayev T, Turna M, Bolukbasi Y, Tezcanli E, Guney Y, Dincbas FO, vd. Clinical and radiological effects of Bevacizumab for the treatment of radionecrosis after stereotactic brain radiotherapy. *BMC Cancer*. 30 Temmuz 2024;24(1):918.
78. Nobel H, Ofer J, Borenstein SF, Limon D, Gal O, Laviv Y, vd. Long-term impact of bevacizumab for the treatment of brain radiation necrosis. *J Neurooncol*. Haziran 2025;173(2):289-96.
79. Liu CW, Yang HC, Chiang CL, Shen CI, Wu HM, Luo YH, vd. Leukoencephalopathy in patients with brain metastases who received radiosurgery with or without whole brain radiotherapy. *J Neurooncol*. Ocak 2023;161(1):85-95.
80. Routman DM, Bian SX, Diao K, Liu JL, Yu C, Ye J, vd. The growing importance of lesion volume as a prognostic factor in patients with multiple brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Cancer Med*. Mart 2018;7(3):757-64.
81. Kang TW, Kim ST, Byun HS, Jeon P, Kim K, Kim H, vd. Morphological and functional MRI, MRS, perfusion and diffusion changes after radiosurgery of brain metastasis. *Eur J Radiol*. Aralık 2009;72(3):370-80.
82. Sawlani V, Davies N, Patel M, Flinham R, Fong C, Heyes G, vd. Evaluation of Response to Stereotactic Radiosurgery in Brain Metastases Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and a Review of the Literature. *Clin Oncol*. Ocak 2019;31(1):41-9.
83. Chen Z, Zu J, Li L, Lu X, Ni J, Xu J. Assessment of stereotactic

radiosurgery treatment response for brain metastases using MRI based diffusion index. *Eur J Radiol Open*. 2017;4:84-8.

84. Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, Kim SY. Added Value and Diagnostic Performance of Intratumoral Susceptibility Signals in the Differential Diagnosis of Solitary Enhancing Brain Lesions: Preliminary Study. *Am J Neuroradiol*. Eylül 2009;30(8):1574-9.

85. Nada A, Mahmoud E, Ahsan H, Biedermann G, Cousins J. High-Resolution Intratumoral Susceptibility Signal (ITSS) as an Adjunctive Imaging Tool in the Evaluation of Treatment Response of Brain Metastases Following Stereotactic Radiosurgery. *Med Res Arch [Internet]*. 2022 [a.yer 27 Ekim 2025];10(6). Erişim adresi: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/2807>

86. Garcia-Rizk JA, Ortiz Haro MF, Santos Aragon LN, De La Mata-Moya D, Hernandez Bojorquez M. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Morphological Changes and Molecular Behavior to Evaluate Treatment Response of Brain Metastatic Lesions After Stereotactic Radiosurgery. *Cureus [Internet]*. 13 Kasım 2024 [a.yer 27 Ekim 2025]; Erişim adresi:

<https://www.cureus.com/articles/306524-magnetic-resonance-imaging-assessment-of-morphological-changes-and-molecular-behavior-to-evaluate-treatment-response-of-brain-metastatic-lesions-after-stereotactic-radiosurgery>

87. Goulenko V, Madhugiri VS, Bregy A, Recker M, Lipinski L, Fabiano A, vd. Histopathological correlation of brain tumor recurrence vs. radiation effect post-radiosurgery as detected by MRI contrast clearance analysis: a validation study. *J Neurooncol*. Temmuz 2024;168(3):547-53.

88. Kaur M, Cassinelli Petersen G, Jekel L, Von Reppert M, Varghese S, Dixe De Oliveira Santo I, vd. PACS-Integrated Tools for Peritumoral Edema Volumetrics Provide Additional Information to RANO-BM-Based Assessment of Lung Cancer Brain Metastases after Stereotactic Radiotherapy: A Pilot Study. *Cancers*. 30 Eylül 2023;15(19):4822.

89. Lee CC, Yen CP, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan J. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors: Clinical article. *J Neurosurg*. Ocak 2014;120(1):52-9.

90. Cho A, Gatterbauer B, Chen Y, Jankowski T, Haider L, Tögl S, vd. Effect of cumulative dexamethasone dose on the outcome of patients with radiosurgically treated brain metastases in the era of modern oncological therapy. *J Neurosurg*. 01 Ağustos 2025;143(2):384-95.

91. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, vd. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 01 Ekim 2018;36(28):2872-8.

92. Fucà G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M, vd. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4(1):e000457.

93. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Watanabe S, vd. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-

- matched study comparing treatment results for patients with 2–9 versus 10 or more tumors: Clinical article. *J Neurosurg.* Aralık 2014;121(Suppl_2):16-25.
94. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Higuchi Y, Kawagishi J, vd. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* Nisan 2014;15(4):387-95.
 95. Wei Z, Luy DD, Jose S, Deng H, Yavan S, Worrell S, vd. Single-Session Gamma Knife Radiosurgery for Patients With 20 or More Brain Metastases. *Neurosurgery.* Ekim 2023;93(4):857-66.
 96. Wei CZ, Shanahan R, Puccio D, Deng H, Lee CC, Yang HC, vd. A comparison of outcomes after radiosurgery in non-small cell lung cancer patients with one versus more than twenty brain metastases: an international multi-center study. *J Neurooncol.* Eylül 2025;174(3):645-52.
 97. Rusthoven CG, Yamamoto M, Bernhardt D, Smith DE, Gao D, Serizawa T, vd. Evaluation of First-line Radiosurgery vs Whole-Brain Radiotherapy for Small Cell Lung Cancer Brain Metastases: The FIRE-SCLC Cohort Study. *JAMA Oncol.* 01 Temmuz 2020;6(7):1028.
 98. Knoll MA, Oermann EK, Yang AI, Paydar I, Steinberger J, Collins B, vd. Survival of Patients With Multiple Intracranial Metastases Treated With Stereotactic Radiosurgery: Does the Number of Tumors Matter? *Am J Clin Oncol.* Mayıs 2018;41(5):425-31.
 99. Almeida ND, Kuo C, Schrand TV, Rupp J, Madhugiri VS, Goulenko V, vd. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Breast Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 21 Ekim 2024;16(20):3551.
 100. Hong JH, Lee J, Shin K, Choi BO, Park JS, Ahn S, vd. Risk Factors of Developing Leptomeningeal Seeding After Resection of Brain Metastasis in Patients With Breast Cancer: Defining the Indication for Preoperative SRS. *In Vivo.* Mart 2025;39(2):1094-103.
 101. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, vd. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* Aralık 2017;12(1):106.
 102. Patel KR, Prabhu RS, Kandula S, Oliver DE, Kim S, Hadjipanayis C, vd. Intracranial control and radiographic changes with adjuvant radiation therapy for resected brain metastases: whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery alone. *J Neurooncol.* Aralık 2014;120(3):657-63.
 103. Atalar B, Modlin LA, Choi CYH, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, vd. Risk of Leptomeningeal Disease in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery Targeting the Postoperative Resection Cavity for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol.* Kasım 2013;87(4):713-8.
 104. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, Meyer K, Ye H, Grills IS, vd. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol.* Mart 2016;94(3):537-43.
 105. Cahill J, Sozer A, Yianni J, Ibrahim R, Grainger A, Mezei G, vd. Progress of intracranial metastases during the interval before stereotactic radiosurgery, a

retrospective cohort analysis. Eur J Surg Oncol. Aralık 2024;50(12):108676.
106. Zhang H, Xu L, Xu J, Li M, Wang W, Zhang M, vd. Immunotherapy promoting spontaneous regression of non-irradiated brain Metastases following gamma knife treatment: an intracranial abscopal effect? Neurosurg Rev. 27 Mart 2025;48(1):330.



8. ÖZET

GAMMA KNIFE RADYOCERRAHİSİNİN BEYİN METASTAZLARINDAKİ ETKİNLİĞİ: GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NİN 20 YILLIK DENEYİMİ

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gamma Knife Ünitesi'nin 20 yıllık klinik deneyimine dayanarak beyin metastazlarında Gamma Knife radyocerrahisinin (GKRC) uzun dönem etkinliğini ve prognostik faktörlerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Çalışmaya 511 hastaya ait 552 GKRC tedavisi dahil edilmiştir. Demografik, klinik ve radyolojik veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Lokal kontrol oranı %76,1 olarak bulunmuş; medyan genel sağkalım 17,53 ay, yeni metastaz gelişimine kadar geçen medyan süre 14 ay olarak hesaplanmıştır. Takip süresi boyunca gözlenen uzun dönem lokal kontrol ve düşük komplikasyon oranı, GKRC'nin beyin metastazı tedavisinde uzun dönem etkinliğini göstermektedir. Yeni metastaz gelişimine kadar geçen sürenin literatür ortalamalarına göre uzun olması, GKRC'nin yalnızca lokal kontrol değil, aynı zamanda olası bir immünolojik yanıt aracılığıyla abscopal etki oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, GKRC'nin yüksek etkinlik, düşük toksisite ve uzun dönem sağkalım avantajı sağladığını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Gamma Knife, Beyin Metastazı, Stereotaktik Radyocerrahi

9. SUMMARY

EFFICACY OF GAMMA KNIFE RADIOSURGERY IN BRAIN METASTASES: 20-YEAR EXPERIENCE OF GAZI UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

This study aimed to demonstrate the long-term efficacy and prognostic factors of Gamma Knife radiosurgery (GKRS) for brain metastases, based on the 20-year clinical experience of the Gazi University Faculty of Medicine Gamma Knife Unit. A total of 552 GKRS treatments in 511 patients were retrospectively analyzed using demographic, clinical, and radiological data. The local control rate was 76.1%, with a median overall survival of 17.53 months and a median time to new metastasis development of 14 months. Sustained long-term control with low complication rates indicates the durable efficacy of GKRS in the management of brain metastases. The relatively prolonged interval before the appearance of new lesions suggests that GKRS may not only achieve local tumor control but also induce a potential abscopal effect through systemic immune modulation. These findings confirm the high efficacy, low toxicity, and favorable long-term outcomes of GKRS in brain metastases.

Keywords: Gamma Knife, Brain Metastasis, Stereotactic Radiosurgery