

AĞRI TEDAVİSİNDE RADYOCERRAHİ

Selçuk PEKER*

Radyocerrahi, intrakranial yerleşimli küçük hacimdeki lezyonların stereotaktik yöntemler kullanılarak tek defada yüksek dozda irradiye edilmesidir. Bu işlemde amaç üç boyutlu küçük intrakranial hedefin irradiye edilmesi, bununla birlikte çevre normal dokuların minimal ışın almasıdır. Radyocerrahinin karakteristik özelliği hedef dokunun çevresine verilen ışın miktarının lezyondan uzaklaşıldıkça çok hızlı bir şekilde azalmasıdır.

Günümüzde radyocerrahi üç yöntemle yapılmaktadır (1) :

- A) Partikül radyocerrahisi
- B) Linac radyocerrahisi
- C) Gamma Knife radyocerrahisi

Partikül Radyocerrahisi

Derin yerleşimli lezyonlarda protonların kullanımı ilk olarak 1950'lerde ABD'de denenmiştir. Daha sonra İsveç'te 185-MeV proton ışını deney hayvanlarında lezyon oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. Bu teknikle ilk hasta tedavisi 1957'de yapılmıştır. 1958'den itibaren proton tedavisi fonksiyonel nöroşirürjide intrakranial lezyon oluşturmak için kullanılmıştır. 1961'de Kjellberg 165-MV proton ışınını Massachusetts'de uygulamaya sokmuştur.

Bu teknikte "Bragg peak" metodu veya plato ışın metodu kullanılmaktadır. Bragg peak metodunda yüklü partiküller hedefe ulaştıklarında tüm enerjilerini aktarmaktadırlar. Plato ışın metodunda ise yüklü partiküller enerjilerini hedef alanına yayılarak aktarmaktadırlar. Bu teknik oldukça pahalı olduğu için çok az merkezde kullanımdadır. Maliyetinin yaklaşık olarak 40 milyon Amerikan Doları olduğu ifade edilmektedir.

Linac Radyocerrahisi

Linear akseleratörler (Linac) ilk olarak eş zamanlı bir şekilde ABD ve İngiltere'de geliştirilmişlerdir. 1950'lerde kullanıma girmesi ile konvansiyonel radyoterapinin tercih edilen yöntemi olmuştur. Bu teknikte elektronlar ışık hızına yakın bir hıza ulaştırılmakta ve daha sonra bir metal plakaya çarptırılmaktadır. Bunun sonucunda ortaya çıkan X ışınları hedef dokuya yönlendirilmektedir. Leksell ve arkadaşları ilk olarak radyocerrahiye Linac kullanarak geliştirmişlerdir. Ancak ilk dönemlerdeki teknik yetersizlikler nedeni ile bundan vazgeçilmiştir. 1980'lerden sonra görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi, teknik yetersizliklerin aşılması nedeni ile bu yöntem yaygın olarak radyocerrahi amaçlı kullanılmaya başlamıştır.

Bu teknikte çok sayıda foton irradyasyon arkları üç boyutlu hedefe yönlendirilmektedir. Günümüzde çeşitli yöntemlerle uygulanmaktadır. Nondinamik teknikte hastanın başı sabit olarak masada tutulmakta ve Linac cihazının ışın veren kısmı hastanın etrafında dönmektedir. Böylece farklı açılarla ışınlar hedefe yönlendirilmiştir. Dinamik teknikte ise hem hedef hem de Linac cihazı hareket etmektedir. Son yıllarda Linac cihazları, kullanılan bilgisayar programları büyük ilerleme kaydetmektedir. Mini ve multileaf kollimatörler kullanıma girmiştir. Günümüzde değişik şirketlerin farklı özelliklerde cihazları (Xknife, Novalis, Peacock sistem ve Cyberknife gibi) değişik merkezlerde kullanılmaktadır.

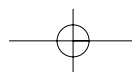
Gamma Knife Radyocerrahisi

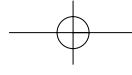
Gamma Knife tekniğini geliştiren kişi İsveç'li Lars Leksell'dir. Leksell ilk olarak bir ortovoltaj X ışını tüpünü stereotaktik çerçeve ile birleştirerek kullanmıştır. 1951'de bu cihaz trigeminal nevralsisi olan iki hastada gasser ganglionunun ışınlanması için kullanılmıştır. Leksell bu yöntemle radyocerrahi ismini vermiştir. Sonraki yıllarda ışın kaynağı olarak Linac kullanmış ama 1960'larda Co60 kullanmaya başlamıştır. Bu nedenle de cihaza Gamma Knife ismi verilmiştir. Gamma Knife radyocerrahisi ile ilk tedavi edilen hasta bir kraniofaringiom olgusudur. İlk jenerasyon Gamma Knife'da 179 adet Co60 kaynağı kullanılırken günümüzde 201 adet kaynak kullanılmaktadır. İlk geliştirilen modele Model U, daha sonra Bergen'e kurulan modele Model B ismi verilmiştir. Son jenerasyon Model C ve Mo-



Şekil 1- Gamma knife 201 adet Co60 kaynağının kullanıldığı bir cihazdır.

* Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Nöroşirürji Departmanı Gamma Knife Radyocerrahisi Ünitesi





del 4C'dir.

Bu teknikte 201 adet Co60 kaynağından çıkan gamma ışınları stereotaktik olarak oluşturulan üç boyutlu hedef dokuya yönlendirilmektedir.

RADYOCERRAHİNİN RADYOBİYOLOJİSİ

Santral sinir sisteminin radyasyona cevabı yıllardır çeşitli araştırmalarla tespit edilmiştir. Bu cevapta en önemli belirleyiciler doz miktarı ve radyasyon sonrası geçen süredir. Etki büyük oranda beyaz cevherde kendini gösterir. Fare beynine uygulanan tek doz 20 Gy, 12 ay sonra damarsal değişikliklerle kendini göstermiştir. Bu değişiklikler perivasküler fibrosis, damar duvarında fibrinoid nekroz, hyalin dejenerasyon, ödem, telenjiyektazi, tromboz ve hemorajidir. Doz 25 Gray'e çıkarılırsa bu etkilerin görülme zamanı 12 aydan daha önce olmaktadır. Beyaz cevherde demiyelinizasyon ve ensefalomalazi gelişmektedir.

Radyocerrahi sonrası görülen değişiklikler bu bulgularla paralellik göstermektedir (8). Radyocerrahi ile ilgili deneysel araştırmalarda uygulanan doz genellikle 100 Gy ve üzeri dozlardır. 100 Gy ve üzerindeki dozlar dokuda birkaç ay içinde sınırlı bir alanda nekroz yaratmaktadır. Bunun altındaki dozlar değişik zaman aralıklarında radyoterapinin yaptığı etkilere benzer etkiler yapmaktadır. Radyocerrahi ile uygulanan doz, fraksiyone radyoterapi ile uygulanan dozun yaklaşık üçte biridir. Yani örneğin radyocerrahi ile tek seferde verilen 15 Gy doz, fraksiyone radyoterapi ile verilen 45 Gy doza eşdeğer radyobiyolojik etki göstermektedir.

GAMMA KNIFE SİSTEMİ

Gamma kufe sistemi 5 ayrı üniteden oluşmaktadır.

1. Işınlama ünitesi: Işınlama ünitesinde 201 adet Co60 kaynağı bulunmaktadır. Bunlar sirküler tarzda dizilmişlerdir. Bunlardan çıkan gamma ışınları tam bu dairenin ortasında biraraya gelmektedirler. Bu kaynaklar yaklaşık 30cm kalınlığında bir koruyucu çelik duvarın içinde bulunmaktadır. Co60'ın yarılanma ömrü 5.23 yıldır. Tüm cihaz 18 ton ağırlığındadır.

2. Kollimatör sistemi: Gamma kufe'da halen 4 ayrı çapta kollimatör kullanılmaktadır (4, 8, 14, 18 mm). Bu kollimatörler dokuya verilen ışının oluşturacağı hacmi ayarlamaktadır. Örneğin 4 mm.lik kollimatör 0.07 ml.lik bir hacme ışınları toplamakta iken, 18 mm.lik kollimatör 6 ml.lik bir ışın hacmi oluşturmaktadır. Lezyonun büyüklüğü, yeri ve şekline göre değişik kollimatörler kullanılarak tedavi yapılmaktadır.

3. Hasta taşıyıcısı: Hastanın üzerine yatırıldığı ve tedavi sırasında hastayı otomatik olarak tedavi kısmına taşıyan bir yataktır.

4. Stereotaktik çerçeve: Gamma kufe işlemi için Leksell çerçeve kullanılmaktadır. Hastanın başına lezyonu olabildiğince merkeze (x:100, y:100, z:100) yakın alacak şekilde yerleştirilir. Tedavi süresince hastanın başında kalır.

Hastanın başının yani lezyonun koordinatlarının belirlenmesi ve tedavi süresince hareketsiz kalması için gerekli bir apareydir.

5. Doz planlama sistemi: Hastanın MR, CT ve anjiyografi gibi radyolojik tetkiklerinin işlenerek, tedavi edilecek hedefin ve uygulanacak ışın miktarının belirlenmesine yarar. Bu bilgisayar tedavi konsolünden ayrı bir ünedir.

GAMMA KNIFE TEDAVİSİNİN AŞAMALARI

1. Stereotaktik çerçevenin takılması: Tedavinin en başında Leksell stereotaktik çerçevenin hastanın başına takılması gerekir. Bu işlem lokal anestezi altında yapılır. Lokal anestetik olarak Xylocain ile Bupivacain karışımı kullanılır.

2. Nöroradyolojik inceleme: Çerçeve takıldıktan sonra hastanın patolojisine uygun görüntüleme yöntemi uygulanır. Günümüzde hastaların tümüne MR yapılmaktadır. Genellikle kontrastlı T1-axial kesitler yeterli olmaktadır. Ancak kontrastsız T1-axial, T2 ve coronal sekanslar bazen ek olarak kullanılmaktadır. Kesit kalınlığı 1 veya 1.5 mm olmalıdır.

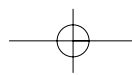
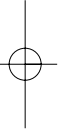
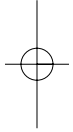
3. Doz planlaması: Özel bilgisayar programları sayesinde tedavi edilecek hedef doku keskin bir hassaslıkta sınırlanarak uygulanacak olan radyasyon dozu tespit edilir. Bu işlem sırasında hedef üç boyutlu yapı çeşitli boydaki kollimatörler kullanılarak genellikle %50'lik izodoz eğrisi ile sardırılır. Planlama sırasında radyasyona hassas bölgeler özellikle korunur. Lezyonun boyutları, yeri ve cinsi uygulanacak olan radyasyon dozunu belirlemede özellikle önemlidir. Örneğin aynı hacimde frontal lob içindeki bir lezyona uygulanacak ışın miktarı ile optik sinire komşu bir lezyona uygulanacak olan ışın miktarı çok farklı olabilmektedir. Benzer şekilde daha önceden radyoterapi görmüş olması doz konusunda sınırlayıcı olmaya neden olabilmektedir. Hassas yapılara komşu tümörlerde "plugging" uygulaması ile ışınların bazı yönlerden tümöre ulaşması engellenmektedir. Planlama için kullanılan bilgisayar programlarının gelişmesi bu konuda önemli yararlar sağlamaktadır.

4. Işının uygulanması: Bilgisayarda tedavi planı yapıldıktan sonra ayrı bir kısım olan tedavi ünitesinde tedavi uygulanır. Bunun süresi 30 dk ile 3-4 saat arasında değişir. Belirleyici olan lezyonun hacmi ve uygulanacak olan radyasyon dozunun miktarıdır.

AĞRI TEDAVİSİNDE RADYOCERRAHİ KULLANIMI

Trigeminal Nevralji

Radyocerrahi ilk kez 1951'de Leksell tarafından Trigeminal Nevraljili (TN) iki olguda uygulanmıştır (2). Ortovoltaj



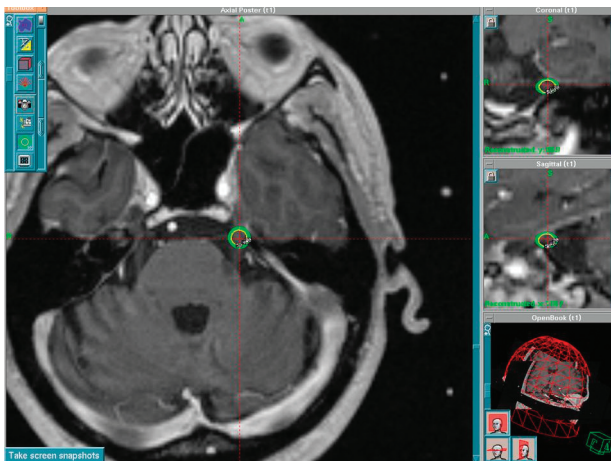
X-ışınlarının kullanıldığı bu tedavi sonrasında ağrı yakınmasının iki hastada da 20 yıl görülmediği bildirilmiştir. Bu tedavilerde ışınlanan hedef bölge gasser ganglionudur. 1968'de kullanıma giren gamma knife, çeşitli tümöral ve vasküler lezyonların yanı sıra TN tedavisinde de kullanılmaktadır.

Gamma knife'ın trigeminal sinir üzerindeki histolojik etkilerinin incelendiği tek çalışma Kondziolka ve ark. tarafından yapılmıştır (3). Bu çalışmada, Babun cinsi iki maymunun her iki proksimal trigeminal sinirine, tek 4 mm'lik kollimatör ile 80 veya 100 Gy uygulanmıştır. İşlemden 6 ay sonra doku örnekleri alınmış; histopatolojik incelemede tüm örneklerde aksonal dejenerasyon ve hafif ödem izlenmiştir. Miyelinli ince ve kalın lifler ile miyelinsiz liflerin tümünün radyasyondan etkilendiği görülmüştür. Dozun 100 Gy olarak uygulandığı örneklerde nekroz da saptanmıştır.

Trigeminal nevralsi etyolojisinde en çok kabul gören görüş, kök giriş bölgesindeki damarsal baskı ve buna bağlı ortaya çıkan denervasyondur. Love ve ark. Dandy ameliyatı yaptıkları üç olguda kısa bir sinir segmentini eksize etmişler ve histopatolojik olarak incelemişlerdir (4). Bu olgularda santral ve periferik miyelin geçiş bölgesinde demiyelinizasyon görmüşlerdir.

Gamma knife ile TN tedavisi ilk olarak Lindquist ve ark. ile Rand ve ark. tarafından yapılmıştır (5,6). Bu çalışmalarda ağrı dindirme oranları düşüktür ve tedavide trigeminal ganglion hedeflenmiştir. Aynı çalışmalarda ganglionun iyi bir hedef olmadığı, sinirin proksimal kısmının uygun bir hedef olabileceği belirtilmiştir (Şekil 2). Gamma knife'ın 1990'larda yaygınlaşması ile bu yöntemle tedavi edilen hasta sayısında artış olmuştur. Leksell Gamma Knife Society verilerine göre 2006 yılı sonunda yaklaşık 25.000 hasta gamma knife ile tedavi edilmiştir.

Gamma knife'ın TN üzerindeki etkilerine yönelik ilk çok



Şekil 2- Trigeminal nevralsisi olan bir olguda tedavi planı.

merkezli çalışma Kondziolka ve ark. tarafından yayınlanmıştır (7). Ortalama 18 aylık izlem sonunda, 50 hastanın %58'i ağrılarında tamamen kurtulmuştur. Bu çalışmada anestezi dolorosa görülmediği belirtilmiştir. Parestezi gelişme oranı ise %6 olarak bildirilmiştir. TN tedavisinde lineer akseleratör kullanılan bir başka çalışmada 70 ve 80 Gy doz kullanılmış ve ortalama 5.5 aylık izlem süresinde olguların %80'inde ağrı azalmıştır (8).

Daha önce herhangi bir girişimsel yöntem uygulanmamış olan hastalarda gamma knife sonrası iyileşme oranı yüksek iken, nüks sonrası uygulanması halinde bu oran düşmektedir. Maesawa ve ark. Gamma knife'ın ilk girişimsel tedavi yöntemi olarak kullanıldığı hastalarda ikinci yıl sonunda elde edilen sonucun %70.4 kür olduğunu, buna karşılık diğer hastalarda bu oranın %49.8 olduğunu bildirmişlerdir (9). Pollock ve ark. bu oranları sırasıyla %65 ve %45 olarak bildirmektedirler (10).

Günümüzde TN tedavisinde uygulanan doz 70-90 Gy arasında değişmektedir. Düşük dozda etki oranı azalmakla birlikte komplikasyon oranı da düşmektedir. Gamma Knife radyocerrahisinin en önemli dezavantajı etkisinin görülmesi için bir bekleme döneminin geçmesi gerektiğidir. Bu süre ortalama 6 haftadır (4-12 hafta).

Glossofaringeal Nevralji

GPN tipik olarak yutma ve çiğneme ile kulak içinde, yutakta, dil kökünde ve tonsillerde ani, şiddetli nevralsik ağrı hissedilmesidir. Tedavide TN'de olduğu gibi ilaçlar kullanılır. Ancak medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yöntemlere geçmek gerekir. Noninvazif bir yöntem olarak gamma knife radyocerrahisi de bu olgularda kullanılabilir. Burada hedef juguler foramende glossofaringeal sinirin kafatası boşluğunu terk ettiği noktada ışınlanmasıdır. Steiber ve ark. 4 mm kollimatör kullanılarak 80 Gy doz uyguladıkları bir olguda olumlu sonuç elde etmişlerdir (11).

Sfenopalatin Nevralji

İlk kez Sluder tarafından 1908'de tanımlanan ve nadir görülen bir nevralsik ağrı durumudur. Genellikle göz çukuru, burun ve mastoid bölgede tek taraflı nevralsik ağrı olmasıdır. Ataklar sırasında burun akıntısı, gözyaşı salınımı ortaya çıkabilir. Medikal tedavi ve enjeksiyon teknikleri ile genellikle iyi sonuç alınır. Pollock ve Kondziolka 70 yaşındaki bir kadın hastada sfenopalatin ganglionu 90 Gy doz ile gamma knife kullanarak tedavi etmişlerdir (12). Tedavi sonrası 24. ayda hasta ağrısız ve vazomotor belirtilerden kurtulmuş olarak yaşantısına devam etmektedir.

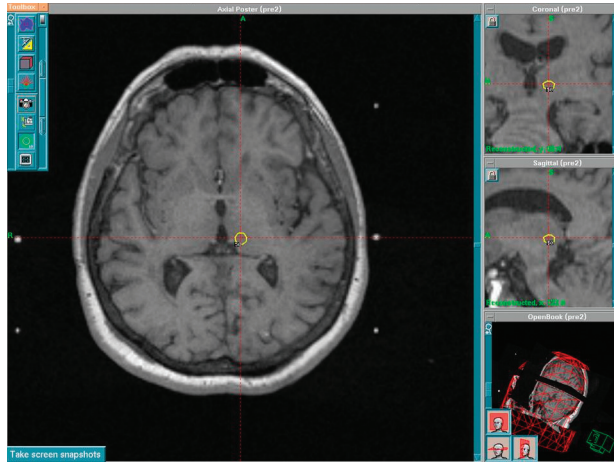
Hipofizektomi

Yaygın kemik metastazı nedeniyle ortaya çıkan ve medikal tedaviye dirençli ağrılarda gamma knife hipofizektomi uygulanabilmektedir. İlk kez Backlund ve ark. tarafından uygulanan bu işlem son yıllarda değişik merkezlerde popülarite kazanmaya başlamıştır (13). Hayashi ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 9 kanser

hastasında uygulanmıştır (14). Bu olgularda hipofiz sapı 8 mm'lik kollimatör kullanılarak 160 Gy doz uygulanmıştır. Tüm olgularda da ağrı geçmiştir. İlk etkinin ortaya çıkması günler içinde olmuş ve 1-24 ay arasında takip edilen hastalarda ağrı tekrarlaması veya hormonal disfonksiyon görülmemiştir. Ağrının hangi mekanizma ile ortadan kalktığı bilinmemekle birlikte tedavi sonrasında kanda ACTH ve -endorfin düzeyinde artma saptanmıştır.

Talamotomi

Talamusun ağrı cerrahisinde hedef alınan çekirdekleri medial talamik (CM, pf, CL ve DM) nükleuslarıdır (Şekil 3). Noninvazif bir girişim yöntemi olarak gamma knife ilk yıllarda daha çok bu endikasyonla kullanılmıştır. Hatta şu söylenebilir ki, Leksell, Gamma knife'ı ağrı cerrahisinde kullanmak için icat etmiştir. Bu konudaki ilk olgu serisini Steiner ve ark. 1980 de yayınlamışlardır (15). Tedavi edilen 52 kanser hastasında 160-180 Gy doz kullanılmıştır. Bu seride başarı oranı düşüktür. Bunun en önemli sebebi tedavi planlamasında direk grafi, ventrikülografi veya CT kullanılmış olmasıdır. Günümüzde tedavi planlamasında MR kullanılmaktadır. Young ve ark. 10 olguda gammatalamotomi uygulamışlar ve 7 olguda olumlu sonuç almışlardır (16). Talamotomi günümüzde az kullanılan ama kanımızca önem verilmesi gereken bir tedavi yöntemidir.



Şekil 3- Medial talamotomi uygulanan bir olguda tedavi planı.

KAYNAKLAR

1. Peker S. Radyocerrahi. In: Aksoy K; Ed. Temel Nöroşirürji. Ankara;2005: 836-844.
2. Leksell L. Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 1971;137:311-314.
3. Kondziolka D, Lacomis D, Niranjan A et al. Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in primate model: implications for trigeminal neuralgia radiosurgery. Neurosurgery 2000;46:971-977.
4. Love S, Hilton DA, Coakham HB. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. Brain Pathol 1998;8:1-11.
5. Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery: a future for gamma knife? Stereotact Funct Neurosurg 1991;57:72-81.
6. Rand RW, Jacques DB, Melbye RW et al. Leksell gamma knife treatment of tic douloureux. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1:93-102
7. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multiinstitutional study using the gamma unit. J Neurosurg 1996;84:940-945.
8. Tew JM, Martens J, VanLoveren H, Taha J. Efficacy and morbidity of Linac-based stereotactic radio surgery for the treatment of trigeminal neuralgia. In: Proceedings of the 3rd National Trigeminal Neuralgia Conference; Oct 26-29, 2000; Pittsburgh; 2000. p.16.
9. Maesawa S, Salame C, Flickinger JC et al. Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2001;94:14-20.
10. Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA et al. Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2002;97:347-353.
11. Steiber VW, Bourland JD, Ellis TL. Glossopharyngeal neuralgia treated with gamma knife surgery: treatment outcome and failure analysis. J Neurosurg 2005; (Suppl) 102: 155-157
12. Pollock BE, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgical treatment of sphenopalatine neuralgia. J Neurosurg 1997;87:450-453
13. Backlund EO. Gamma hypophysectomy. J Neurosurg. 2004;100:1133-1134.
14. Hayashi M, Taira T, Chernov M et al. Gamma knife surgery for cancer pain- pituitary gland- stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002. J Neurosurg 2002; Suppl 5,97; 433-437.
15. Steiner L, Forster D, Leksell L et al. Gammatalamotomy in intractable pain. Acta Neurochir 1980; 52:173-184.
16. Young RF, Jacques DS, Rand RW et al. Medial thalamotomy with the leksell gamma knife for treatment of chronic pain. Acta Neurochir 1994;62:105-110.