

# Ağrı tedavisinde gamma knife radyocerrahisinin kullanımı

Selçuk Peker\*, Meriç Şengöz\*\*

## ÖZET

Radyocerrahi, kafa içindeki küçük hacimli hedeflerin tek dozda yüksek radyasyonla etkilenmesi işlemidir. Ağrı tedavisinde Gamma Knife radyocerrahisi çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Radyocerrahi tekniğinin ilk kullanıldığı olgular trigeminal nevrâlji hastalarıdır. 1968'de Gamma Knife cihazının kullanıma girmesi ile öncelikle kansere bağlı ağrısı olan hastalarda talamotomi uygulanmıştır. İlerleyen yıllarda başka ağrılı durumlarda da kullanılır olmuştur. Günümüzde en çok trigeminal nevrâlji tedavisinde kullanılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ağrı, gamma knife, radyocerrahi

## SUMMARY

### Gamma knife radiosurgery for treatment of pain

Radiosurgery is to irradiate the small volume targets inside of the cranium with high dose radiation in a single session. Gamma knife radiosurgery has been in use for treatment of pain many years. The first cases which have been treated with radiosurgery technique were trigeminal neuralgia patients. After the first installment of gamma knife in 1968, it has been used for thalamotomy in cancer pain. Nowadays the main indication for gamma knife radiosurgery for pain is trigeminal neuralgia.

**Key words:** Gamma knife, pain, radiosurgery

(\*) Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Nöroşirürji Bölümü, Kadıköy, İstanbul

(\*\*) Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Kadıköy, İstanbul

### Başvuru adresi:

Doç. Selçuk Peker, İnönü Cad. Okur Sk. No: 21 Kozyatağı, Kadıköy 34742 İstanbul  
Tel: (0 216) 571 41 30 (0 216) 571 41 29 (0 532) 273 80 18 e-posta: peker@atlas.net.tr

(\*) Acibadem Health Group, Kozyatagi Hospital, Department Of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

(\*\*) Acibadem Health Group, Kozyatagi Hospital, Department Of Radiation Oncology, İstanbul, Turkey

### Correspondence to:

Assoc. Prof. Selçuk Peker, MD, İnönü Cad. Okur Sk. No: 21 Kozyatağı, Kadıköy 34742 İstanbul - Turkey  
Tel: (+90 216) 571 41 30 (+90 216) 571 41 29 (+90 532) 273 80 18 e-mail: peker@atlas.net.tr

Radyocerrahi, kafa içindeki küçük hacimli hedeflerin tek dozda yüksek radyasyonla irradiye edilmesi, bununla birlikte çevre normal dokuların minimal ışın almasıdır. Radyocerrahinin karakteristik özelliği hedef dokunun çevresine verilen ışın miktarının lezyondan uzaklaştıkça çok hızlı bir şekilde azalmasıdır.

### **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 yöntem 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 kraniofaringioma 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 4C ve Perfexion'dur.

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

### **Radyocerrahinin Radyobiolojisi**

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 beyzine uygulanan tek doz 20 Gy, 12 ay sonra damarsal değişikliklerle kendini göstermiştir. Bu değişiklikler perivasküler fibrosis, damar duvarında fibrinoid nekroz, hiyalin dejenerasyon, ödem, telenjiektazi, tromboz ve hemorajidir. Doz 25 Graye çıkarılırsa bu etkilerin görülme zamanı 12 aydan daha önce olmaktadır. Beyaz cevherde demyelinizasyon ve ensefalomalazi gelişmektedir.

Radyocerrahi sonrası görülen değişiklikler bu bulgularla paralellik göstermektedir. 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. Rad-

yocerrahi 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 (Peker 2005).

### **Gamma Knife Sistemi**

Gamma knife 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 (Şekil 1).



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

2. Kollimatör sistemi: Gamma knife'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 knife işlemi için Leksell çerçeve kullanılmaktadır. Hastanın başına lezyonu olabildiğince merkeze (x:100, y:100, z:100) yakın olacak 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 ünite dir.

### Gamma Knife Tedavisinin Aşamaları

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 engellenebilmektedir. Planlama için kullanılan bilgisayar programlarının gelişmesi bu konuda önemli yararlar sağlamaktadır.

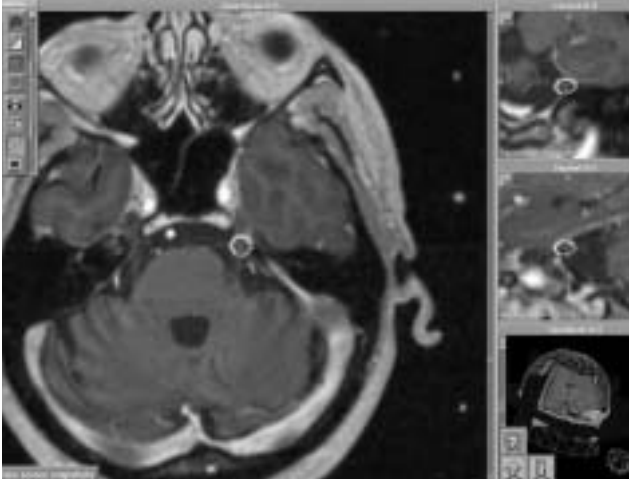
4. Işının uygulanması: Bilgisayarda tedavi planı yapıldıktan sonra ayrı bir kısım olan tedavi ünitesinde tedavi uygulanır. Bunun süresi 30 dk ile 3-4 saat arasında değişir. Belirleyici olan lezyonun hacmi ve uygulanacak olan radyasyon dozunun miktarıdır.

### Ağrı Tedavisinde Radyocerrahi Kullanımı

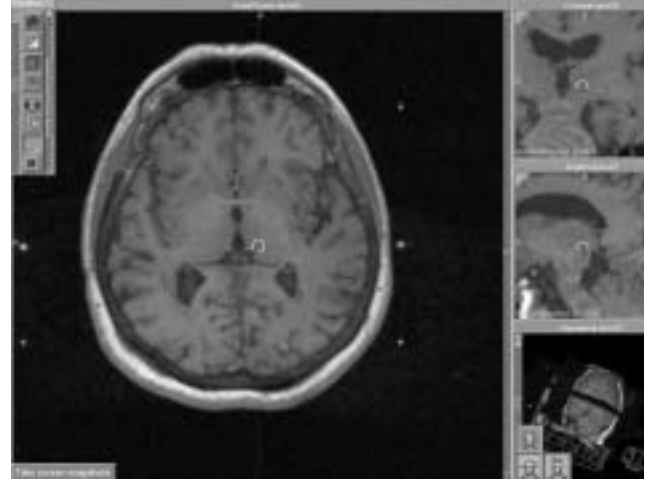
#### Trigeminal Nevralji

Radyocerrahi ilk kez 1951'de Leksell tarafından Trigeminal Nevraljili (TN) iki olguda uygulanmıştır (Leksell 1971). 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'in trigeminal sinir üzerindeki histolojik etkilerinin incelendiği tek çalışma Kondziolka ve ark. tarafından yapılmıştır (Kondziolka ve ark. 2000). 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.



Şekil 2: Trigeminal nevralsjisi olan bir olguda tedavi planı.



Şekil 3: Medial talamotomi uygulanan bir olguda tedavi planı.

Trigeminal nevrojji etyolojisinde en çok kabul gören görüş, kök giriş bölgesindeki damarsal bası ve buna bağlı ortaya çıkan denervasyondur. Love ve ark. Dandy ameliyatı yaptıkları üç olguda kısa bir sinir segmentini eksize etmişler ve histopatolojik olarak incelemişlerdir (Love ve ark. 1998). Bu olgularda santral ve periferel miyelin geçiş bölgesinde demiyelinizasyon görmüşlerdir.

Gamma knife ile TN tedavisi ilk olarak Lindquist ve ark. ile Rand ve ark. Tarafından yapılmıştır (Rand ve ark. 1993, Lindquist ve ark. 1991). 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'in 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'in TN üzerindeki etkilerine yönelik ilk çokmerkezli çalışma Kondziolka ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Kondziolka ve ark. 1996). 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 süresi sonunda olguların % 80'inde ağrı azalmıştır (Tew ve ark. 2000).

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'in 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 (Maesawa ve ark. 2001). Pollock ve ark. bu oranları sırasıyla % 65 ve % 45 olarak bildirmektedirler (Pollock ve ark. 2002).

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 nevrojjik ağrı hissedilmesidir. Tedavide TN'de olduğu gibi ilaçlar kullanılır. Ancak medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yöntemlere geçmek gerekir. Noninvasiv 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 kullanarak 80 Gy doz uyguladıkları bir olguda olumlu sonuç elde etmişlerdir (Steiber ve ark. 2005) .

### *Sfenopalatin Nevralji*

İlk kez Sluder tarafından 1908'de tanımlanan ve nadir görülen bir nevrojjik ağrı durumudur. Genellikle göz çukuru, burun ve mastoid bölgede tek taraflı nevrojjik 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 (Pollock ve Kondziolka 1997). Tedavi sonrası 24. ayda hasta ağrısız ve vasomotor 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 (Backlund 2004). Hayashi ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada 9 kanser hastasında uygulanmıştır (Hayashi ve ark. 2002). 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 tekrarlama veya hormonal disfonksiyon görülmemiştir. Ağrının hangi mekanizma ile ortadan kalktığı bilinmemekle birlikte tedavi sonrasında kanda ACTH ve  $\beta$ -endorfin düzeyinde artma saptanmıştır.

### *Talamotomi*

Talamusun ağrı cerrahisinde hedef alınan çekirdekleri medial talamik (CM, pf, CL ve DM) nükleuslarıdır (Şekil 3). Noninvasiv 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 (Steiner ve ark. 1980). Tedavi edilen 52 kanser hastasında 160-180 Gy doz kullanılmıştır. Bu seride başarı oranı düşüktür. Bunun en önemli sebebi tedavi planlamasında direkt grafi, ventrikülografi veya CT kullanılmış olmasıdır. Günümüzde tedavi planlamasında MR kullanılmaktadır. Young ve ark. 10 olguda gammatalamotomi uygulamışlar ve 7 olguda olumlu sonuç almışlardır (Young ve ark. 1994). Talamotomi günümüzde az kullanılan ama kanımızca önem verilmesi gereken bir tedavi yöntemidir.

## Kaynaklar

- Backlund EO: Gamma hypophysectomy. J Neurosurg. 2004; 100: 1133-1134.
- 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.
- Kondziolka D, Lacomis D, Niranjana A et al: Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in primate model: implications for trigeminal neuralgia radiosurgery. Neurosurgery 2000; 46: 971-977.

- 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.
- Leksell L: Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. Acta Chir Scand 1971; 137: 311-314.
- Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E: Functional neurosurgery: a future for gamma knife? Stereotact Funct Neurosurg 1991; 57: 72-81.
- 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.
- Maesawa S, Salame C, Flickinger JC et al: Clinical outcomes after stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2001; 94: 14-20.
- Peker S: Radyocerrahi. In: Aksoy K; Ed. Temel Nöroşirürji. Ankara; 2005: 836-844.
- Pollock BE, Phuong LK, Gorman DA et al: Stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. J Neurosurg 2002; 97: 347-353.
- Pollock BE, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgical treatment of sphenopalatine neuralgia. J Neurosurg 1997; 87: 450-453
- Rand RW, Jacques DB, Melbye RW et al: Leksell gamma knife treatment of tic douloureux. Stereotact Funct Neurosurg 1993; 61 Suppl 1: 93-102
- Tew JM, Martens J, VanLoveren H, Taha J: Efficacy and morbidity of Linac-based stereotactic radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia. In: Proceedings of the 3rd National Trigeminal Neuralgia Conference; Oct 26-29, 2000; Pittsburgh; 2000. p.16.
- 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
- Steiner L, Forster D, Leksell L et al: Gammathalamotomy in intractable pain. Acta Neurochir 1980; 52: 173-184.
- 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.