

Görüntü Eşliğinde Robotik Stereotaktik Radyoterapi

Sevil Kılıksız Çağırın, Ekin Ermiş, Özge Kandemir Gürsel

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

ÖZET

Radyoterapideki pratik uygulamalar son 60 yıl içerisinde oldukça gelişmiştir. Günümüzde rutin olarak, kranium ve vücut içerisindeki hedef dokular, hassas konformalite sağlayan iyi kalibre edilmiş iyonizan ışınlarla, tekli veya çoklu fraksiyonlarda ışınlanabilmektedir. Medikal görüntüleme, immobilizasyon teknikleri ve bilgisayar yazılım programlarındaki gelişmeler stereotaktik radyocerrahinin geniş alanlı kullanımına olanak sağlamıştır. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme teknikleri, eksternal ve internal referans noktaları ile hedef ve normal doku hareketi saptanarak yüksek konformalite sağlayan planlamalar ile kanser tedavisi yönetimi gerçekleştirilebilmektedir. Bu prosedürler standart radyoterapiden çok daha komplikedir ve normal dokuları iyi koruyarak hedefi daha iyi kapsamayı sağlamaktadır. Bu makalede, radyocerrahinin tarihsel gelişimi, ana prensipleri ve klinik uygulamaları literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, cyber knife

SUMMARY

Image Guided Robotic Stereotactic Radiotherapy

The practice of radiation therapy has evolved substantially over the past 60 years. It's now routine to deliver well-calibrated doses of ionizing radiations with precise conformality in single or multiple fractions to targets in the cranium and the body. Advances in medical imaging, immobilization techniques and computer software programs enabled widespread use of radiosurgery. Precise detection of target and normal tissue motion with high resolution imaging techniques, external and internal reference points, cancer management is being achieved with highly conformal plans. These procedures are more complex than standard radiotherapy and provide improved target coverage with greater sparing of normal tissues. This article reviews the historical progress in radiosurgery, the main principles and clinical applications in association with the literature.

Key words: radiotherapy, stereotactic radiosurgery, cyber knife

STEREOTAKTİK RADYOTERAPİNİN TARİHÇESİ

Radyocerrahi, ilk olarak 1951 yılında İsveç Karolinska Enstitüsü Beyin Cerrahisi Lars Leksell tarafından uygulanmıştır ⁽¹⁾. Başlangıçta Leksell, tedaviye kronik ağrı ve arterivenöz malformasyonlar gibi fonksiyonel durumları ve benign hadiseleri dâhil ederken, daha sonra benign ve malign tümörler de eklenmiştir. Stereotaktik radyocerrahide (SRS) tarihsel olarak, hastanın başı invaziv bir çerçeve ile sabitlenmekteyken, daha sonra "çerçevesiz stereotaktik teknikler" olarak adlandırılan daha az invaziv, mekanik, optik ve radyografik metotlar geliştirilmiştir ⁽²⁾.

ANA PRENSİPLER

"Stereotaksi" sözcüğü Yunan ve Latin etimolojiye dayanmaktadır. "Stereo" uzayda 3 boyutu ifade ederken, "taksi" düzenlemek anlamına gelmektedir. Bu bağlamda sözcük, vücut içerisindeki spesifik bir hedefe radyasyon dozunu tam olarak yoğunlaştırabilen cihazı kullanarak tedavi anlamına gelmektedir ⁽³⁾. Stereotaktik ışınlamalarda ana prensip, hedefe maksimum dozu vererek çevre normal doku dozunu minimumda bırakmaktır. Tüm stereotaktik prosedürlerde birkaç ortak prensip vardır. Stereotaktik radyocerrahi; tek fraksiyonda yüksek doz ile hedefi ışınlamak anlamına gelmektedir. Stereotaktik radyocer-

Alındığı Tarih: 1.7.2013

Kabul Tarihi: 6.7.2013

Yazışma adresi: Dr. Sevil Kılıksız Çağırın, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

e-posta: sevil.kilicksiz@okmeydani.gov.tr

rahide klinik hedef volüm tümörün kendisidir ve sınırlı hedef doku tek fraksiyonda yüksek dozla ışınlanır. Stereotaktik radyocerrahide yüksek ve tek doz tedavi ışınlanan normal dokunun küçük olduğu ve hedeften uzaklaştıkça dozun hızla düştüğü durumlarda tolere edilebilir. Radyobiyojik ve radyofiziksel çalışmalar maksimum büyüklüğün 3-4 cm olduğunda bu koşulun sağlanabileceğini ve radyocerrahi etkinin en yüksek olduğunu göstermiştir. Son on yıldaki çalışmalarda ise radyocerrahinin etkinliğinde ve olası yan etkilerinde hedefin çapından çok hedefin volümünün belirleyici olduğu ortaya konmuştur⁽³⁾.

Fraksiyone stereotaktik radyocerrahi (SFRT); tek seferde verilecek tedavinin birkaç fraksiyona bölünmüş halidir. Tedavi genellikle 3 ya da 5 fraksiyonda tamamlanır. İntrakraniyal ve ekstrakraniyal alanlarda kullanılır.

Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT); ekstrakraniyal dokuların çoklu fraksiyonlarla ışınlanması anlamına gelmektedir.

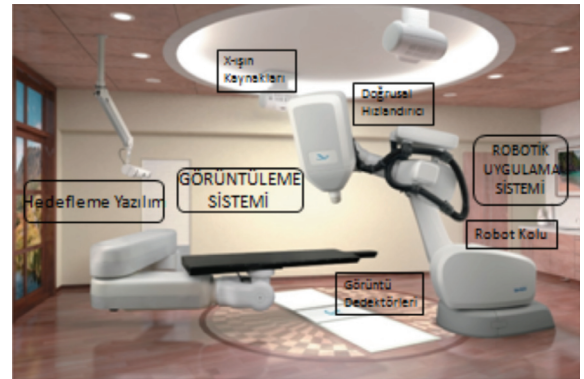
STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ CİHAZLARI

Leksell Gamma Knife (Elekta, İsveç) cihazı, ilk kullanılan radyocerrahi cihazı olmuştur. Kobalt 60 içeren multikobalt kaynaklar cihazın içine yerleştirilmiştir. Kobalt 60'ın yarı ömrü 5.26 yıl olmasından dolayı, cihazın kaynağı her 5-7 yılda bir değişime gereksinim duymaktadır. Hastanın başı stereotaktik çerçeve ile sabitlendikten sonra, 192 veya 201 adet gama ışını yayan kaynaktan hedef doku ışınlanmaktadır. Her bir gama fotonu yaklaşık olarak 1.25 MeV enerjiye sahiptir^(4,5).

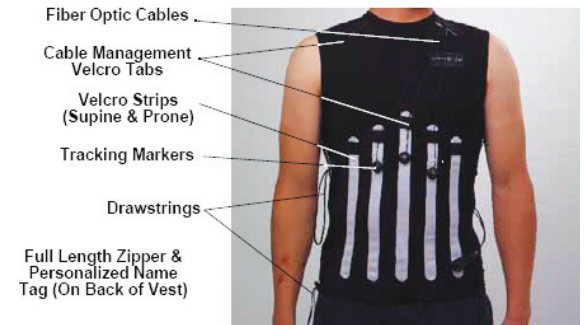
Linak bazlı stereotaktik radyocerrahi cihazlarında ise (Novalis BrainLab, Radionics XKnife, Accuray CyberKnife vb.) herhangi bir ışın kaynağı mevcut olmayıp, X ışını üreten tüpler bulunmaktadır. Enerji olarak genellikle 6MV X ışını kullanılmaktadır. Bu cihazlar mikromultileaf (çok yapraklı) kolimatörler ya da şekilli kolimatörler sayesinde ışını şekillendirebilmektedir.

Tedavi planlama aşamasında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), anjiyografi gibi görüntülemeler, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile füzyon yapılarak lezyon 3 boyutlu olarak görüntülenmekte ve yüksek doğrulukla konturlanmaktadır.

Kliniğimizde bulunan robotik radyocerrahi cihazı, diğer SRS cihazlarından farklı olarak, hastanın immobilizasyonunu sağlayan rijid uygulamaları gerektirmemektedir. Tümörü, tavana yerleştirilmiş 2 adet X-Ray cihazı ile izleyerek (sürekli görüntü rehberliği) ve otomatik hareket düzeltme yeteneği ile yüksek hedefleme doğruluğu sağlayarak submilimetrik hata ile ışınlanmaktadır. Gamma Knife cihazından farklı olarak, ekstrakraniyal radyocerrahi olanağı da sağlamaktadır (Resim 1). Toraks bölgesinde gerçek zamanlı nefes almaya dayalı hareketlerin takibi ile üstün normal doku koruması sağlamaktadır (Resim 2). Aynı zamanda doz yoğunluğunu ayarlayabilmekte ve fraksiyona da izin verebilmektedir. Tedavi süre-



Resim 1. Kliniğimizde bulunan Cyber Knife cihazı.



Resim 2. Akciğer kanseri tedavisi sırasında solunum hareketlerini saptayan yelek.

Tablo 1. Gamma Knife ile Linak tabanlı SRS cihazlarının karşılaştırılması.

| | GK-Co60 | LINAC SRS |
|-------------------------|---|--------------------------------|
| Klinik tecrübe | >30 yıl | >20 yıl |
| Doğruluk | <1 mm | <1 mm |
| QA | Az sayıda QA kontrol | Çok sayıda QA kontrol |
| Cihaz kullanımı | Tamamen bu iş için | Başka RT'de yapar |
| Tecrübe | Uzun | Kısa |
| Ekstrakraniyal kullanım | Hayır | Evet |
| Tümör lokasyon | Periferik lezyonu ışınlamak zor | Periferik lezyon ışınlanabilir |
| Tedavi süresi | Benzer | |
| Fraksiyone tedavi | Uygun değil | Uygun |
| Fiyatı | Yüksek (her 5-7 yılda bir kaynak değişir) | Düşük, kaynak yok |

Tablo 2. Stereotaktik radyoterapinin klinik uygulamaları.

| Vasküler (% 15) | Benign (% 30) | Malign (% 45) | Fonksiyonel hastalık (% 10) |
|--------------------------------------|--|---|--|
| AVM (% 95) Kavernöz anjioma (% 5) | Menenjiom (% 45) Vestibüler schwannoma (% 30) | Metastaz (% 65) GBM, LGG, Rekürrent gliom (% 30) | Trigeminal nöralji (% 90) Kluster baş ağrısı, Obsessif kompulsif bozukluk, Parkinson, epilepsi (% 10) |
| | Hipofiz adenoma (% 15) Kraniofaranjioma, kemodektoma (% 10) | Koroidal melanom vd. malign tm (% 5) | |

sinin uzunluğu ve klinik tecrübesinin Gamma Knife cihazına göre daha kısa olmasına karşın, bu özellikleri ile daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1).

RADYOBİYOLOJİK YÖNÜ

Konvansiyonel radyoterapide toplam doz genellikle günlük fraksiyonlara bölünerek verilmektedir. İki fraksiyon arası normal dokuların onarımına izin verecek şekilde, fraksiyonlar arası minimum 4-6 saat bırakılmaktadır. Aynı zamanda fraksiyon başına doz arttıkça (günlük konvansiyonel 1.8-2 Gy) rejenere olmayan normal dokularda (karaciğer, kord gibi) geçen etkilerin artışı beklenir. Stereotaktik radyoterapide, radyoterapideki bilinen bu temel prensiplerden farklı olarak çok yüksek doz genellikle 1 fraksiyonda hedefe verilir. Dolayısıyla SRS ile yaratılan biyolojik etki normal dokuda tümöre göre daha belirgin olur ⁽⁶⁾. Bu nedenle radyocerrahide diğer radyoterapi uygulamalarına göre (IMRT, konformal ve diğerleri) tek fraksiyonluk yüksek dozun çok hassas bir doğrulukta hedefe ve tersine minimize ederek normal dokuya verilmesi gerekmektedir ⁽⁷⁾.

Diğer taraftan konvansiyonel radyoterapide fraksiyonizasyon, yeniden sıklusa giren tümör hücrelerini radyasyona hassas G2 ve M fazlarında yakalama şansını arttırmaktadır. İkincisi, hipoksi iyonizan radyasyon için bir sorun olup, fraksiyone radyoterapi tümörün fraksiyonlar arasında yeniden oksijenizasyonuna izin verir. Genellikle tek fraksiyon uygulanan SRS'de bu avantajlar kullanılamamaktadır.

Bu dezavantajlara karşın SRS'nin etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Normal doku yan etkileri minimaldir. Bunun nedeni yüksek dozun belirgin endotelial apoptozis ile tümör mikrovaskülaritesinde yıkıma yol açması gibi tümör yanıtında önem kazanan komponentleri ve değişik yolları kullanması ile açıklanmaktadır. Ayrıca fraksiyonlar arası tümör hücrelerinin repopulasyon imkanı SRS ile kaybolmaktadır.

KLİNİK UYGULAMALAR

Vasküler, benign, malign hastalıklar ve fonksiyonel hastalıklar olarak ayrılabilir (Tablo 2).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İÇİN SRS:

1) Malign kraniyal lezyonlar:

a) Beyin metastazı

Mantığı oligometastatik (optimal 1-3 metastaz) hastalarda tüm beyin radyoterapisinin cerrahi ile kombine kullanımının getirdiği sağkalım ya da hastaliksız sağkalım avantajını arttırmak ve nörolojik defisiti azaltmak bilgisine dayanmaktadır. Yalnızca SRS ve cerrahi karşılaştıran çalışma olmamasına rağmen, lokal kontrol oranları benzerdir. Öncelikli cerrahi tercihi, >3 cm, ödemi fazla ve semptomatik olan tümörlerde düşünülmelidir. Beyin metastazlarını içeren 2012 tarihli bir metaanalizde 39 çalışma, 10835 hasta kapsanmıştır. Sonucunda soliter beyin metastazında SRS ile lokal kontrol ve genel sağkalımda artış görülürken multiple beyin metastazlı seçili hastalarda tüm beyin radyoterapisine eklenen SRS ile lokal kontrolün arttığı görülmüştür⁽⁸⁾.

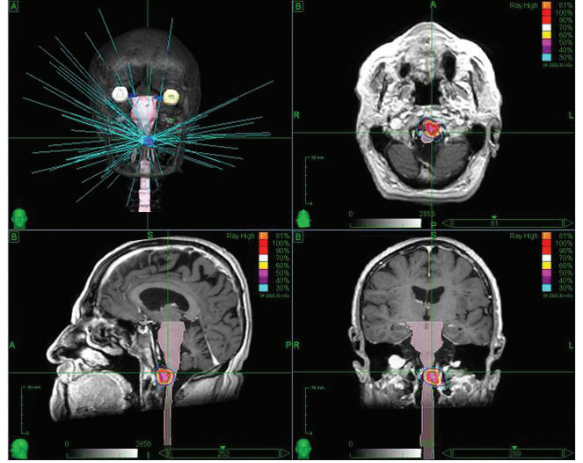
2) Kafa tabanı bölgesi tümörleri ve diğer benign kraniyal lezyonlar

a) Menenjiom

Üç cm (~10 cc)'den küçük kafa tabanı menenjiomları için tek fraksiyonda 12-14,5 Gy SRS uygulamaları ile sonuçlar çok iyi olmaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾.

Lokal kontrol oranları >% 89 iken, minimal toksisite (% 7) gözükmemektedir. Tüm menenjiomlar için 5 yıllık progresyonsuz sağkalım % 90-100 olmaktadır.

Mikrocerrahi ile tam rezeksiyonda lokal rekürrens % 10-33 civarında iken, parsiyel rezeksiyonda bu oran % 55-75'lere çıkmaktadır. Kalıcı nörolojik komplikasyonlar % 16-56 oranında, operatif mortalite ise % 6 oranında gözükmemektedir. Bu nedenle kafa tabanı menenjiom tedavisinde ilk tercih SRS iken, ikinci tercih cerrahidir⁽¹²⁾ (Resim 3).



Resim 3. Kliniğimizde tedavi edilen 70 yaşında, erkek menenjiom hastası. Beyin sapına yakın lezyonun MR kesitlerinde konturları.

b) Akustik nörinom (vestibüler schwannom)

Tüm intrakranial tümörlerin % 6-8'ini oluşturmaktadır. Sekizinci sinir çevresi schwannom hücrelerden köken almaktadır (% 95 vestibüler, % 5 cochlear) semptomları arasında % 80 işitme kaybı, % 10 vertigo, % 10 baş ağrısı mevcuttur. Tedavi seçimi, yaş (komorbidite), kokleaya yakınlık, beyin sapına yakınlık, tümör çapı ile ilgilidir. Mikrocerrahi, SRS, SFRS ve gözlem tedavi seçenekleridir.

Stereotaktik radyocerrahi, özellikle işitme kaybı açısından cerrahiye alternatiftir. Uzun süreli kontrol % 85 olup, <3 cm tümörde tercih edilmektedir.

Toksisitesi, sensorinöral işitme kaybı olup 8. sinir, koklea, ventral hücre nukleusun (VCN) aldığı radyoterapi dozlarıyla ilişkili olmaktadır⁽¹³⁾. Bu konuda söz edilen yapıların doz sınırlamaları ile ilgili klinik bilgi birikmektedir. <13Gy 1 fraksiyon ile % 80 işitme korunabilmektedir. Lokal kontrol % 98 olarak gözlemlenmiştir⁽¹⁴⁾.

c) Hipofiz adenomu

Kranial tümörlerin % 10'u hipofiz sellada yerleşmektedir. Radyoterapi genellikle inkomplet rezeke edilmiş veya rekürrent tümörlerde

endike olmaktadır. Radyoterapinin hipofiz adenomu tedavisinde iki hedefi;

- 1) Fonksiyon üzerine; hormon aşırı sekresyonunu azaltmak (GH, ACTH, PRL, TSH, LH, FSH).
- 2) Klonojenik proliferasyon üzerine; kitle etkisini azaltmak (görme alanı kaybı, hipopituitarizm gibi).

Yerleşim ve çapına göre SRS tercih edilebilir. Tümör $\leq 3-5$ mm ve optik sinir mesafesinde ise radyocerrahi kontrendikedir ⁽¹⁵⁾. Stereotaktik radyocerrahi (15-30 Gy tümör sınırına) adenomda % 85-95 klonojenik kontrol sağlamaktadır. Stereotaktik radyocerrahi ile fonksiyonel yanıt konvansiyonel radyoterapiye göre daha hızlı olmaktadır. Yaklaşık 1 yıl sonra hormon sekresyonunda azalma yanıtı görülmektedir (2 yılda % 50-70). Non-sekretuar tümörler için lokal kontrol > 90 oranında olmaktadır. Toksikite SRS ile düşük olup, optik nöropati % 1'den daha düşük oranda görülmektedir ⁽¹⁶⁾.

d) Paraganglioma

Benign tümör olup, tedavisinde radyoterapi tercih edilebilir. Radyoterapi ile yeni kraniyal palsi, BOS göllenmesi gibi komplikasyonlar önlenbilir.

SRS ile lokal kontrol oranları % 100 olup, komplikasyon oranları hayli düşüktür, fakat izlem süreleri henüz kısadır.

3) Vasküler lezyonlar

a) AVM

Nüfusun % 0.14'ünde görülmektedir. Yüzde 50 oranında kanama riski olup, kanamalar % 15-20 oranında mortal seyretmektedir. Spontan hemoraji riski yıllık % 2-4 oranında olmaktadır.

Yüksek basınçlı arterler ile düşük basınçlı venler arasında anormal komunikasyonlar oluşmaktadır (şant). Sayısız şantlar AVM nidusunu oluşturmaktadır. Niduslar, çok frajil, kanamaya

yatkın ve kanama ile morbiditeleri yüksektir.

Nidus lezyonu, non-fonksiyone bir beyin kısmı ve çevresinde gliozis içeren bir zondan (buffer zone) oluşmaktadır.

Tedavi seçenekleri; embolizasyon, cerrahi, SRS'dir. Nidus obliterasyonu/embolizasyonu yaklaşık 3 yıl sürmektedir. Genellikle 2. cerrahi gerekebilmektedir. Özellikle geniş, cerrahi olarak ulaşılamaz bölge ya da yüzeysel olmayan venöz drenaj paterni gösteren lezyonlarda cerrahi ile nörolojik defisit oranı yüksek olup, SRS tercih nedenidir. Tedavide hedef, kanama olasılığı bırakmamak için tüm nidusu yok etmektir. Kür için Dijital Substraction Anjiografi (DSA)'de tüm nidusun komplet obliterasyonu görülmelidir. Yirmi-yirmi beş Gy dozlar düşük dozlara göre daha iyidir fakat komplikasyon oranları daha yüksektir. İki yıllık tam angiografik yanıt oranları yaklaşık % 87 olarak saptanırken, parsiyel yanıt oranları % 11'dir ⁽¹⁷⁾.

b) Kavernöz anjiom

Vasküler bir hastalıktır. Toplumda görülme olasılıkları % 0,5-1 oranındadır. Yüzde 25-30 oranında kanarlar. Gross dilate kan damarları, ince duvarlı endotel (normal damar duvarından farklı) nedeniyle göllenme oluşur. Kavernöz anjiomların % 40'ı venöz anjiomla birlikte, bu durum cerrahiye zorlaştırır. Tanı MRG (T2w) ile yapılır. Anjiogramın yararı yavaş akımdan dolayı yoktur. Tedavide ilk seçenek cerrahi, cerrahi yapılamıyorsa SRS'dir (AVM benzeri tedavi).

4) Fonksiyonel hastalıklarda SRS

Trigeminal nevralji, Parkinson, OCD (Obsessive Compulsive Disorder), dirençli epilepsi gibi fonksiyonel hastalıklarda çok yüksek dozlarda SRS, tecrübeli merkezlerde başarıyla uygulanmaktadır.

STEREOTAKTİK VÜCUT RADYOTERAPİSİ

Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT), agresif lokal tedavi olarak oligometastatik

hastalıklarda ve lokalize erken evre malign tümörlerin ablasyonunda yararlıdır. Güncel olarak erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve akciğer metastazı, prostat kanseri, kemik ve spinal metastazlar, karaciğer metastazları, hepatosellüler karsinom, pankreatik kanser, renal hücreli karsinom ve diğer batin içi tümörlerde çalışılmaktadır. Yüksek doz radyasyon verildiği için SBRT uygulamasında hedef lokalizasyonunun yüksek doğruluğu ve çevrelenen normal dokunun sınırlanması çok önemlidir. Ekstrakranial yapıların kompleks hareketi nedeniyle, hazırlık ve uygulamada gelişmiş immobilizasyon teknikleri kullanılır (örneğin, göğüs duvarı hareketini kısıtlayan uygulamalar). Alternatif olarak kliniğimizde de kullanılan robotik radyocerrahi cihazında bulunan solunum senkronizasyonu sistemi ile solunum boyunca hastanın hareket aralıklarının izlenmesi ve dozun bu hareket döngüsünün belli bir fazında verilmesi sayesinde hasta için daha konforlu yüksek doğrulukta tedavi verilebilmektedir.

Erken Evre Akciğer Karsinomu

Medikal inoperabl erken evre akciğer kanserinde yeterli dozda verildiği zaman (biyolojik efektif doz >100 Gy), lokal kontrol oranları % 90'ın üzerine çıkmaktadır (18,19). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı erken evre operabl hastalarda SBRT'nin rolü araştırılan konulardandır. Borderline rezektabl T1-T2N0

hastalarda cerrahi ile benzer kontrol oranlarına ilişkin veriler mevcuttur (20). Stereotaktik vücut radyoterapisi özellikle bronşial ağacın 2 cm ilerisindeki periferik tümörler için ideal görünmektedir (Resim 4).

Metastatik Hastalıklar

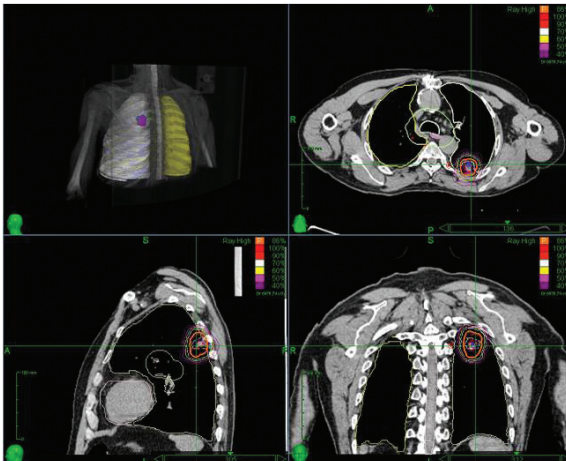
Stereotaktik vücut radyoterapisi ile akciğer ve karaciğer metastazlarında % 75-100 oranında lokal kontrol bildirilmektedir (21-24). Spinal metastazlarda palyatif tedavi olarak SBRT 10-25 Gy 1 fraksiyonda dozlarında, belirgin geç nörolojik toksisite görülmezsizin lokal kontrol ve ağrı palyasyonu sağlamaktadır (25,26).

SONUÇ

Geleneksel radyobiyojik kavramlardan farklı olmasına karşın, SRS ve SBRT yüksek lokal kontrol oranı, düşük normal doku toksisitesi, konvansiyonel radyoterapiye göre kısa tedavi süresi ile ümit verici tedavi modeli olmuştur. Çoğunlukla kritik dokulara yakın lezyonların SRS ve SBRT ile tedavisi nedeniyle, yüksek doğrulukta görüntüleme modellerinin gelişimine gereksinim duyulmaktadır. Görüntüleme ve tedavi kalitesinin artışı ile lokal kontrolün artışı kadar, toksisitenin azalmasının klinik sonuçlara yansması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-319 PMID:14914373
2. Ashamalla H, Addeo D, Ikoro NC, et al. Commissioning and clinical results utilizing the Gildenberg-Laitinen Adapter Device for X-ray in fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:592-598. [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00119-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00119-6)
3. Leonard L. Gunderson. Clinical Radiation Oncology. In: Derek R. McHaffie, Deepak Khuntia (eds). Stereotactic Irradiation: Linear Accelerator and Gamma Knife. 3rd edition. Philadelphia, Elsevier; 2012, 331.
4. Seymour H. Levitt. Technical Basis Of Radiation Oncology, Practical Clinical Applications. 5th edition. Berlin Heidelberg, Springer 2012.
5. Leonard L. Gunderson. Clinical Radiation Oncology. 3rd edition. Philadelphia, Elsevier 2012.
6. Mehta MP. The physical, biologic and clinical basis of radiosurgery. *Curr Probl Cancer* 1995;19:265-329. [http://dx.doi.org/10.1016/S0147-0272\(06\)80003-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0147-0272(06)80003-6)
7. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2005;8:89-91.



Resim 4. Kliniğimizde tedavi edilen erken evre akciğer kanseri hastası; CT kesitlerinde lezyon konturları.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2005.07.014>
PMid:16098459
8. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD003869.
 9. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al. Meningioma radiosurgery. Tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery* 2001;49:1029-1037.
PMid:11846894
 10. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Clin North Am* 1999;10:317-325.
PMid:10099096
 11. Lee JY, Niranjan A, McNerney J, et al. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002;97:65-72.
<http://dx.doi.org/10.3171/jns.2002.97.1.0065>
PMid:12134934
 12. Leonard L. Gunderson. Clinical Radiation Oncology. In: Derek R. McHaffie, Deepak Khuntia (eds). Stereotactic Irradiation: Linear Accelerator and Gamma Knife. 3rd edition. Philadelphia, Elsevier 2012, 336-337.
 13. Paek SH, Chung HT, Jeong SS, et al. Hearing preservation after gamma knife stereotactic radiosurgery of vestibular schwannoma. *Cancer* 2005;104:580-590.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21190>
PMid:15952200
 14. Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM. Acoustic neuroma management. An evidence-based medicine approach. *Otol Neurotol* 2002;23:534-541.
<http://dx.doi.org/10.1097/00129492-200207000-00024>
PMid:12170158
 15. Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:28-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753>
PMid:20171514
 16. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 2005;102:678-691.
<http://dx.doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0678>
PMid:15871511
 17. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:873-879.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00316-1)
 18. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2:94-100.
<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318074de34>
PMid:17603311
 19. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.261>
PMid:20233825 PMCID:PMC2907644
 20. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0928>
PMid:20065181
 21. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1579-1584.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6386>
PMid:19255320
 22. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenas H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6329>
PMid:19255321
 23. Okunieff P, Petersen AL, Philip A, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncol* 2006;45:808-817.
<http://dx.doi.org/10.1080/02841860600908954>
PMid:16982544
 24. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1585-1591.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0600>
PMid:19255313
 25. Gerszten PC, Germanwala A, Burton SA, et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery. A new treatment paradigm for pathological fractures. *J Neurosurg Spine* 2005;3:296-301.
<http://dx.doi.org/10.3171/spi.2005.3.4.0296>
PMid:16266071
 26. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases. Clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:193-199.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000251863.76595.a2>
PMid:17224814