



## Derleme

# Ağrı Tedavisinde Radyocerrahi Uygulamaları

## Applications of Radiosurgery for Pain Management

Ömer Batu HERGÜNSEL, Selçuk PEKER

Koç Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Ömer Batu HERGÜNSEL ✉ batuhergunsel@hotmail.com

## ÖZ

Radyocerrahi, yüksek dozda radyasyonun tek ya da az sayıda seansta hedef dokuya uygulanması işlemidir. Ağrı tedavisi için yapılan radyocerrahi planlamaları, tümör ya da vasküler malformasyonların tedavisinde yapılan planlamalara göre bazı farklılıklar göstermektedir. Hedef dokuda ablatif etkilerin ortaya çıkması için daha yüksek radyasyon dozları kullanılmakta ve çevre dokunun etkilenmesini en aza indirmek amacıyla toplam doz, daha düşük bir hacme uygulanmaktadır. Günümüzde ağrı tedavisinde radyocerrahinin başlıca uygulama alanları, trigeminal nevralji ve glossofaringeal nevralji gibi kranial sinir kaynaklı durumlardır. Ek olarak, küme baş ağrısı, kronik dirençli kanser ağrısı sendromları ve spinal tümörler kaynaklı ağrılarda radyocerrahi, diğer tedavi seçenekleri ile birlikte ya da tek başına kullanılabilir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Ağrı, Nevralji, Radyocerrahi

## ABSTRACT

Radiosurgery is the irradiation of tissue with a high radiation dose in a single fraction or a few fractions. Radiosurgical planning for the treatment of pain differs from that for tumors or arteriovenous malformations. In order to achieve ablative effects in target tissue, higher doses of radiation are used and the total dose is applied to a lower volume to minimize the impact to surrounding tissue. Currently, primary applications of radiosurgery for pain are cranial-nerve-related conditions such as trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. In addition, radiosurgery can be performed either together with other treatment modalities or as a stand-alone treatment for cluster headache, chronic intractable malignant pain syndromes and pain due to spinal tumors.

**KEYWORDS:** Pain, Neuralgia, Radiosurgery

## TARİHÇE

İyonize radyasyonun ağrı tedavisinde ilk kullanımı, Alman radyolog ve ortopedist Hermann Moritz Gocht'un gözlemleri sonrasında gerçekleşmiştir. Gocht, Röntgen ışınlarının 1895'te keşfinden hemen sonra, 1896'da Eppendorf Hastanesi'nde X ışını cihazını tanıtıcı tıbbi uygulamalarda kullanmaya başlamıştır. 1897'de bir meme kanseri hastasında X ışını uygulaması sonrası ağrıların azalması, Gocht'u radyasyonun yalnızca tanıtıcı bir araç değil, bir tedavi yöntemi olarak da kullanılabileceği düşüncesine yöneltmiştir. Aynı yıl, trigeminal nevralji yakınması olan bir hastada radyoterapi uygulanmış ve tedaviden iki gün sonra ağrılarda tam gerileme olduğunu bildir-

miştir. Bu başarılı sonucu takiben, Gocht 20 trigeminal nevralji olgusunda daha tedavi için X ışınlarını kullanmış ve 17'sinde olumlu yanıt elde etmiştir (1). Bu dönemde etkili bir medikal tedavinin henüz geliştirilmemiş olması ve cerrahi tedavinin yüksek morbidite ve mortalite oranları ile seyretmesi nedeniyle radyasyon uygulamaları popüler hale gelmiştir. Ancak kısa süre sonra iyonize radyasyona bağlı istenmeyen etkiler bildirilmeye başlanmış, 1962'de karbamazepin piyasaya sürülmüş ve mikrocerrahi ekipman ve tekniklerdeki yenilikler ile daha düşük komplikasyon oranlarına ulaşılmıştır. Bu gelişmelerin doğal bir sonucu olarak trigeminal nevralji tedavisinde radyasyon uygulamaları hızla azalmıştır (20).

İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell'in Gamma Knife cihazını tasarlaması ve geliştirmesi, radyasyonun ağrı tedavisinde kullanımına yeniden ivme kazandırmıştır. Leksell, 1951 yılında iki trigeminal nevralsi olgusunda stereotaktik çerçeve ve bir ortovoltaj (100-500 kV arası enerjide çalışan) X ışını tüpü ile Gasser gangliyonu ışınlaması yapmıştır. Yüksek miktarda radyasyon enerjisinin intrakranial doku ya da lezyonlara yönelik kullanımını tanımladığı bu yöntem radyocerrahi adını vermiştir. 1960'ların başında X ışını tüpü yerine önce ağır parçacıkları hızlandıran siklotron tabanlı, sonra lineer akseleratör (LINAC) tabanlı bir sistem kullanmıştır. Ancak mevcut aygıtların hantal ve komplike yapıları nedeniyle daha basit, daha kesin hedefleme yapabilen ve cerrahin kendisinin kolaylıkla kullanabileceği bir sistem arayışı devam etmiştir. Nihayet 1968'de Cobalt 60 kaynaklarını kullanan ilk Gamma Knife prototipi üretilmiştir (19). Gamma Knife radyocerrahisi ile ilk ağrı tedavisi, dirençli bir kanser ağrısı olgusunda talamotomi amacıyla uygulanmıştır. Bu dönemde, stereotaktik cerrahi tekniklerin gelişimindeki hız kısıtlayıcı basamak görüntüleme tekniklerinin sınırlılığı olmuştur. Direkt grafi ve pnömoensefalografi ile yapılan görüntülemenin yerini bilgisayarlı tomografinin alması, daha yüksek hedefleme keskinliğine ulaşılmasını sağlamıştır. 1982'de lineer hızlandırıcı sistemler, radyocerrahi için kullanılmaya başlanmıştır. 1994'te görüntü kalıvuzluğunda çalışan bir lineer hızlandırıcı olan Cyberknife sistemine ait ilk prototip üretilmiş ve 2002'de ilk kez ağrı tedavisinde kullanılmıştır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniklerinin gelişimi ile zaman içinde radyocerrahi planlamalarında MR görüntüleri temel alınarak daha yüksek doğrulukta hedefleme yapılması mümkün olmuştur. Günümüzde farklı üreticiler tarafından geliştirilen ve farklı enerji kaynakları kullanan birçok radyocerrahi sistemi bulunmaktadır.

### Etki mekanizması ve uygulama prensipleri

İdeal bir radyocerrahi sisteminin sahip olması istenen özellikler:

- Büyük miktarda enerjinin hedef bölgede yoğunlaştırılması
- Yüksek bir hedefleme keskinliğine sahip olması
- Hedef çevresinde dozun hızlı biçimde düşerek sağlam dokunun korunması şeklinde özetlenebilir.

Radyocerrahi, yakın zamana kadar yüksek enerjinin tek seansta dokuya iletilmesi şeklinde tanımlanmaktaydı. Tek seanslık uygulamalar radyocerrahi olarak, birden çok fraksiyonda yapılan tedaviler ise radyoterapi olarak adlandırılmaktaydı. Ancak yeni geliştirilen radyocerrahi sistemleri, konvansiyonel radyoterapi tekniklerine göre görece daha yüksek dozları 3 ya da 5 seans gibi kısa aralıklar halinde dokuya ulaştırma, böylece çevre dokunun maruz kaldığı radyasyon dozunu azaltma ve daha yüksek hacimlere tedavi uygulama olanağına sahiptirler. Bu durum, radyocerrahi tanımının da güncellenmesi gerektiği yönünde tartışmalara neden olmuştur. Yaygın olarak kabul edilen tanım, yüksek enerjinin tek seansta ya da hipofraksiyone (hipo: az, düşük; fraksiyon:miktar, parça) biçimde, 3 ya da 5 güne bölünerek uygulandığı tedavilere radyocerrahi adı verilmesi yönündedir.

Ağrı tedavisinde radyocerrahi prensipler, tümör ya da vasküler malformasyonların tedavisine göre farklılık göstermektedir. Öncelikle hedef doku çoğunlukla kranial sinirler, talamus, hipofiz bezi/sapı gibi patolojik olmayan niteliktedir ve bu dokularda ablatif etkilerin ortaya çıkması için daha yüksek dozda enerji kullanılması gerekmektedir. Daha yüksek enerji kullanıldığı için, çevre dokunun etkilenmesini en aza indirmek amacıyla toplam doz, mümkün olan en düşük hacme uygulanmaktadır.

Radyocerrahi uygulamasında baş, stereotaktik bir çerçeve ya da termoplastik bir maske ile sabitlenir. Baş dışında uygulanacak tedavilerde tüm vücudu sabitleyen farklı sistemler de kullanılmaktadır. Uygulama öncesi 1 ya da 1,5 mm. kalınlığında MR ve BT görüntüleme yapılır. BT ve MR görüntülerinin bir yazılım ile eşleştirilmesi, MR görüntülerindeki distorsiyon adı verilen bozulmayı en aza indirerek hedefleme doğruluğunu artırmaktadır. Yine özel bir hedefleme yazılımı kullanılarak dozun uygulanacağı hacim, maksimum dozun miktarı ve izodoz eğrileri kontrol edilerek çevre dokuların alacağı dozun miktarı belirlenir. Örneğin, Gamma Knife ile yapılan güncel trigeminal nevralsi tedavisinde ortalama 85 Gy'lik bir izomerkez ile mevcut en küçük kolimatör olan 4 mm.lik kolimatör kullanılarak trigeminal sinirin sisternal parçası hedeflenmektedir. Bunun anlamı, sinir üzerinde 4 mm çapındaki bir küresel hacmin merkezine 85 Gy radyasyona, bu izomerkeze ait %50'lik izodoz eğrisinin geçtiği her noktanın ise 42,5 Gy radyasyona maruz kalmasıdır. Planlama yaparken plugging (tıkama) yöntemi ile ışının bazı yönlerden hedefe uygulanması engellenebilmekte, bu şekilde küresel hacim dışında farklı hacimler de elde edilebilmektedir. Beyin parankiminde lezyon oluşturmak içinse sıklıkla 100 Gy ve üzerinde dozlar kullanılmaktadır (24). Radyocerrahi sonrası görülen etkiler; vasküler yapılarda endotel hasarı, hyalinizasyon ve tromboz, beyaz cevherde ise demyelinizasyon, nekroz ve ensefalomalazi şeklindedir. Uygulamadan sonraki birkaç ay içinde MR görüntülemeye gliotik bir çerçeve ile sarılı ensefalomalazik değişiklikler izlenebilmektedir.

### ■ TRİGEMİNAL NEVRALJİ

Trigeminal nevralsi, radyocerrahinin ilk uygulama alanlarından biri olmuştur. Karbamazepin ve okskarbazepin gibi medikal tedavi seçenekleri günümüzde tedavide birinci basamağı oluşturmaktadır. Medikal tedaviye dirençli trigeminal nevralsi olguları için ise mikrovasküler dekompresyon, termokoagülasyon, mikrokompresyon ya da gliserol enjeksiyonu gibi perkütan ablatif işlemler ya da radyocerrahi, tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (4).

### Hedefleme Tekniği ve Doz

Trigeminal nevralsiye yönelik radyocerrahide hedef, trigeminal sinirin prepontin sistern içinde yer alan kısmı, yani pons-sinir bileşkesi (root entry zone - REZ olarak adlandırılan kısım) ile anteriorda Gasser gangliyonuna kadar olan mesafedir. Güncel görüntüleme teknikleri ile sinirin, sistern içindeki seyri çok net olarak gösterilebilmektedir. Özellikle 3 boyutlu CISS (Constructive interference in steady state) sekans, nörovasküler kompleksin görüntülenmesi ve trigeminal

sinirin büyük bir doğrulukta hedeflenebilmesi açısından çok kullanışlıdır. Gamma Knife ile 4 mm.lik bir izomerkez, Cyberknife ya da LINAC ile 5 ya da 7.5 mm.lik bir kolimatör bu bölgeye yerleştirilir. Ancak bu birkaç milimetrelik kısım içinde dahi küçük farklılıklar gösteren farklı hedefleme teknikleri uygulanmaktadır.

Trigeminal nevralinin oluşumu yönündeki histolojik dayanaklardan biri, santral miyelinin periferik miyeline dönüştüğü geçiş bölgesinin kompresyonudur. Bu geçiş bölgesinin pons-sinir bileşkesinde yer aldığı ileri sürülmüştür. Ancak Peker ve ark. nın yaptığı kadavra çalışmasında, geçiş bölgesinin REZ ile farklı olduğu, REZ'in daha anterior kısımlarında da santral miyelinin görülebildiği gösterilmiştir. Kei ve ark.nın bu doğrultuda yaptıkları çalışmada da benzer biçimde santral myelin içeren kısmın beklenenden daha anterior yerleşimli olabileceği bildirilmiştir (23). Geçiş bölgesinin yerleşimi konusundaki varyasyonlar, sinirin farklı kısımlarının hedef olarak seçilmesine neden olmuştur. Bazı merkezler, sinirin REZ bölgesinde anterior kısma göre radyasyona daha duyarlı olduğu düşüncesi ile posterior hedefleme yaparken, bazı merkezler ise, daha anterior yerleşimli, dolayısıyla ponstan daha uzak bir hedef seçilmesinin istenmeyen etki oranını azalttığını savunmaktadırlar (Şekil 1A-C).

Gamma Knife ve CyberKnife ile yapılan tedavileri karşılaştıran bir yayında, CyberKnife hedefleme parametrelerinin, Gamma Knife'a benzer bir doz-hacim oluşturacak şekilde düzenlenmesi amaçlanmıştır. Yazarlar, CyberKnife ile benzer bir hedefleme planı yapılabileceği, ancak beyin sapı, temporal lob, VII. ve VIII. kafa çiftleri gibi yapıları koruyacak bir plan yapmanın Gamma Knife'tan daha güç olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Gamma Knife'ın hedef doku çevresinde daha dik bir doz düşüş eğrisi göstermesi gibi bir avantajı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Tedavi süresi CyberKnife ile daha kısa olsa da, planlama için gereken süre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (22).

Trigeminal nevralli için yapılan radyocerrahi tedavilerde, uygulama bölgesine ek olarak uygulanan doz da farklılık göstermektedir. Literatürde Gamma Knife radyocerrahisinde uygulanan maksimum doz miktarları, sıklıkla 60-90 Gy arasında değişmektedir. LINAC tabanlı sistemlerde 50-90 Gy, Cyberknife için 66-90 Gy aralığında dozlar kullanılmıştır. Kondziolka ve ark.nın yaptığı bir deneysel hayvan çalışmasında, babun trigeminal sinirine 80 ve 100 Gy'lik dozlarda Gamma Knife radyocerrahisi uygulanmıştır. Tedaviden 6 ay sonra yapılan ışık ve elektron mikroskobu incelemesinde 80 Gy uygulanan sinirde fokal aksonal dejenerasyon varlığı, 100 Gy uygulanan sinirde ise kısmi nekroz gelişimi gösterilmiştir (16). 80 Gy ve 85 Gy'lik maksimum dozlarla tedavi edilen iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında ağrı azalma ya da işleme bağlı komplikasyon anlamında bir farklılık görülmemiş olsa da, 85 Gy tedavi uygulanan grupta daha hızlı tedavi yanıtı elde edildiği bildirilmiştir (15).

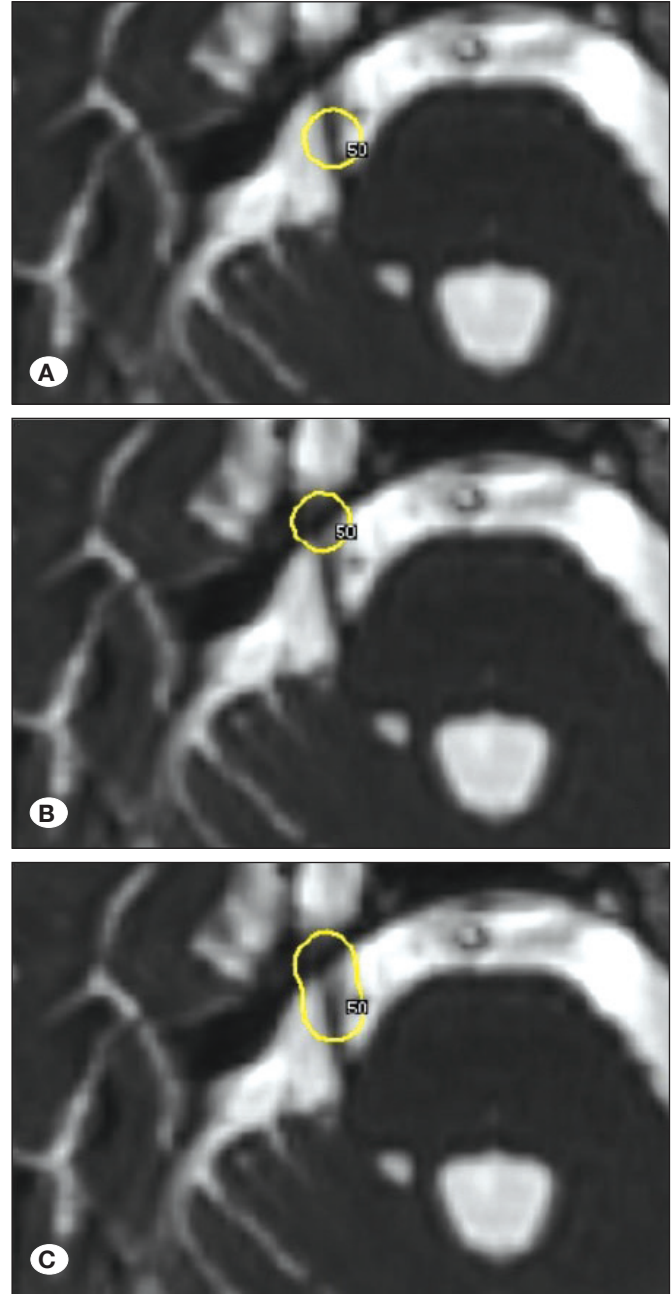
#### Klinik Sonuçlar

Gamma Knife radyocerrahisi sonrası uzun süreli sonuçlara ilişkin çeşitli geniş kapsamlı olgu serileri bulunmaktadır:

Dhople ve ark.nın ortalama 5.6 yıl boyunca takip ettikleri 102 olguyu paylaştıkları çalışmalarında hedef, dorsal kök giriş

bölgesi olup ortalama maksimum doz 75 Gy'dir (70-80 Gy). Uygulama sonrası erken dönemde ağrısızlık oranı %81 olup 3., 5. ve 7. yıllarda ağrısız kalma olasılığı sırasıyla %41, %34, ve %22 olarak bildirilmiştir. Rahatsız edici hipoestezi %6 oranında görülmüştür (5).

Kondziolka grubu, 503 olgudan oluşan serilerinde, 16 yıla yayılmış uzun dönemli sonuçlarını paylaşmışlardır. Bu seride



**Şekil 1:** Trigeminal nevrallide hedefleme teknikleri **A)** Kök giriş bölgesi (REZ) çevresinde trigeminal sinir sisternal kısmına yönelik hedefleme **B)** Gasser gangliyonu çevresinde anterior hedefleme **C)** Çift izomerkez ile uzun segment hedefleme. Planlamada bir ya da iki adet 4 mm.lik izomerkez kullanılmıştır. Sarı çizgi, maksimum doz %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini göstermektedir.



107 olgu, 5 yıldan uzun süre takip edilmiştir. Hedef bölge, trigeminal sinir-pons bileşkesinin 3-8 mm anterioru olarak tanımlanmıştır. Ortalama maksimum doz 80 Gy'dir (60-90 Gy). Erken dönemde ağrısızlık oranı %89 olup, 3., 5. ve 10. yılda ağrısız kalma olasılığı sırasıyla %71, %46 ve %30'dur. Duyusal işlev bozukluğu görülme sıklığı %10,5 olarak bildirilmiştir (17).

Regis ve ark.nın serisinde, bir yıldan uzun takip süresine sahip 497 olgu değerlendirilmiştir. 85 Gy'lik (70-90 Gy) ortalama maksimum doz, sinirin çıkış noktasının ortalama 7,6 mm (4-14 mm) anterioruna uygulanmıştır. Erken dönemde %92 hastanın ağrısız olduğu, geç dönemde ağrısız kalma olasılığının 3., 5., 7. ve 10. yıllar için sırasıyla %71,8, %64,9, %59,7 ve %45,3 olduğu gösterilmiştir. 7 yıllık takipte olguların %21,1'inde hipoestezi gelişmiştir. Hastaların %34'ünde ortalama 24 ay (0,6-150, 1 ay) sonra en az 1 kez rekürrens geliştiği bildirilmiştir. Ancak bu oran, tekrar medikal tedaviye başlayan ve medikal tedavi ile ağrısız seyreden olguları da içermektedir (28).

Young ve ark.nın yayınladıkları 315 olgu içeren seride ortalama takip süresi 68 ay olup, olgular 90 Gy maksimum doz ile tedavi edilmişlerdir. Hedefleme tekniği, doz merkezi trigeminal sinir üzerinde, %20'lik izodoz eğrisi, pons yüzeyine teğet geçecek biçimde yapılmıştır. Olguların %85,6'sında erken dönem ağrısızlık elde edilmiştir. İstenmeyen etki olarak %32,9 hipoestezi, %22,4 göz kuruluğu, %11,2 çenede güçsüzlük bildirilmiştir (35).

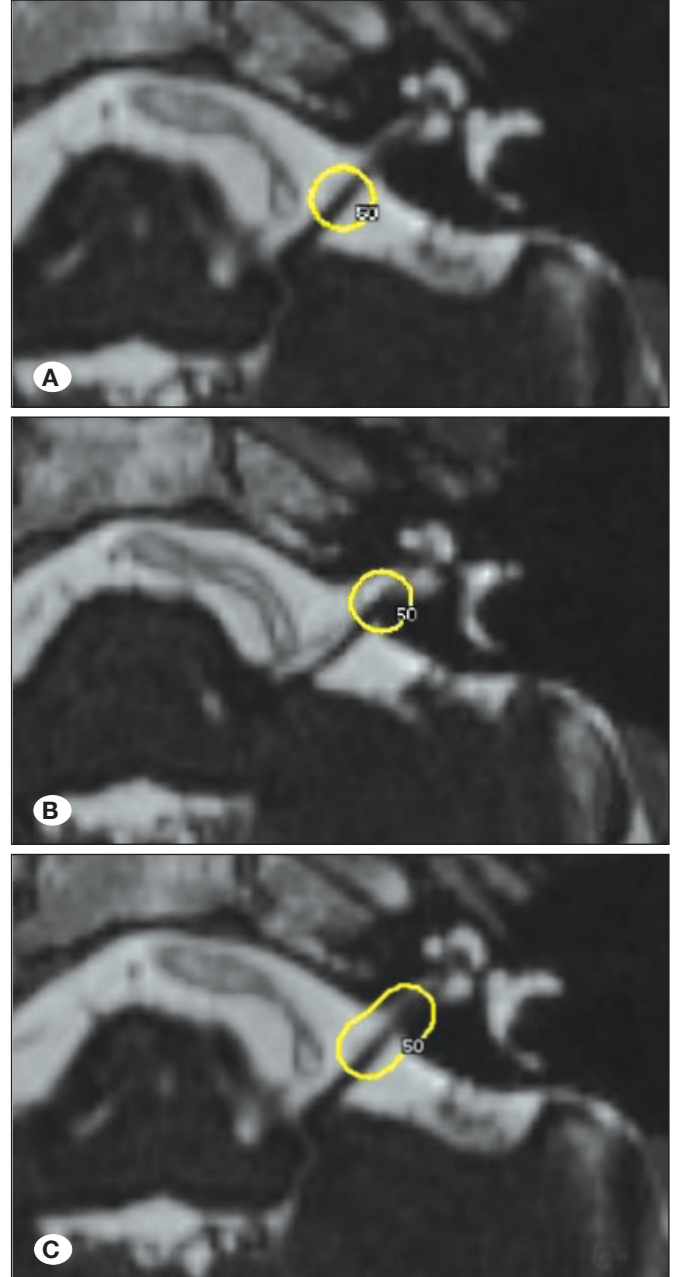
Literatürde Cyberknife ve LINAC tabanlı sistemlere ait uzun dönem sonuçlara ait çalışmalar daha sınırlıdır. Smith ve ark., 179 olgu içeren, tek merkezli LINAC radyocerrahi serilerinde 70-90 Gy arasında değişen maksimum dozlar kullanılmıştır. Yazarlar, 3. yılda %60'lık ağrısızlık oranı bildirmişlerdir (30). Rashid ve ark.nın 55 olgudan oluşan serilerinde ise yine LINAC tabanlı bir sistem ile 90 Gy maksimum doz uygulanmıştır. Ortalama takip süresi 30 ay olup, ilaçlı ya da ilaçsız ağrısızlık oranı %69 olarak bildirilmiştir. Hipoestezi görülme sıklığı %11 olarak değerlendirilmiştir (27).

## ■ GLOSSOFARİNGEAL NEVRALJİ

Glossofaringeal nevralsi, IX. kafa çifti duyu alanında ağrı ile seyreden ender bir bozukluktur. Kulak, dil kökü, tonsiller fossa ve/veya alt çenenin köşesinde, batma tarzında aralıklı ve şiddetli tek taraflı bir ağrıdır. Yutma, öksürme ve konuşma ile ağrı ortaya çıkabilir. Trigeminal nevralsi ile ortak özellikler göstermesi nedeniyle olgulara sıklıkla trigeminal sinire yönelik girişimsel tedaviler uygulandığı gözlenmektedir. Bu nedenle detaylı öykü ve görüntüleme teknikleri ile bu iki durumun ayırt edilmesi önem taşımaktadır (31).

Glossofaringeal nevralside de karbamazepin ya da gabapentin gibi medikal tedavi seçenekleri ilk basamağı oluşturmaktadır. Mikrovasküler dekompresyon ile yüksek başarı oranları (%80-90) elde edilmiş, ancak alt kranial sinir hasarı ya da cerrahiye ilişkin genel komplikasyonlar (%5,5-19) bildirilmiştir. Perkütan ablatif tekniklerde deneyim trigeminal nevralsiye göre daha az olup bölgenin komplike nöral ve vasküler anatomik özellikleri nedeniyle uygulama daha güçtür (26). Radyocerrahi, düşük komplikasyon oranları ile medikal tedaviye dirençli ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar için bir alternatif tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

Radyocerrahi hedeflemede iki farklı bölge tercih edilmektedir: Glossofaringeal meatus düzeyinde glossofaringeal sinirin distal kısmı ve glossofaringeal sinirin medial sisternal kısmı. Daha uzun bir sinir segmentini hedeflemek için bir yerine iki izomerkez de kullanılabilir (Şekil 2A-C) (14,33). Trigeminal nevralside olduğu gibi T2 ağırlıklı CISS görüntüleme ile sinir detaylı olarak gösterilebilmektedir. MR görüntülerinin



**Şekil 2:** Glossofaringeal nevralside hedefleme **A)** Glossofaringeal sinir sisternal kısmı **B)** Glossofaringeal meatus düzeyinde sinirin distal kısmı **C)** Çift izomerkez ile uzun segment hedefleme. Sarı çizgi, maksimum dozun %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini göstermektedir. Planlamada bir ya da iki adet 4 mm.lik izomerkez kullanılmıştır. Sarı çizgi, maksimum dozun %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini göstermektedir.

ince kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile füzyonu, hedeflemede MR'dan kaynaklanan distorsiyonun düzeltilmesi ve glossofaringeal meatusun görüntülenmesi için büyük önem taşımaktadır. Literatürde tedavide kullanılan maksimum doz 60-90 Gy arasında değişmekte olup sıklıkla 80 ya da 85 Gy tercih edilmektedir.

Farklı olgu serilerini içeren güncel bir derlemede, 42 olgunun radyocerrahi sonrası klinik sonuçları incelenmiştir. Ortalama 27 aylık takip süresi sonrasında, Barrow Nöroloji Enstitüsü (BNI) ağrı şiddeti puanı verileri bulunan 20 olgunun %78,6'sında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. 80 Gy altındaki maksimum tedavi dozlarında olumsuz yanıt oranı %50, 80 Gy ve üzerinde %16,6 olarak bildirilmiştir. 36 olguda ağrıda nüks verileri mevcut olup nüks oranı %41 olarak bildirilmiştir (31).

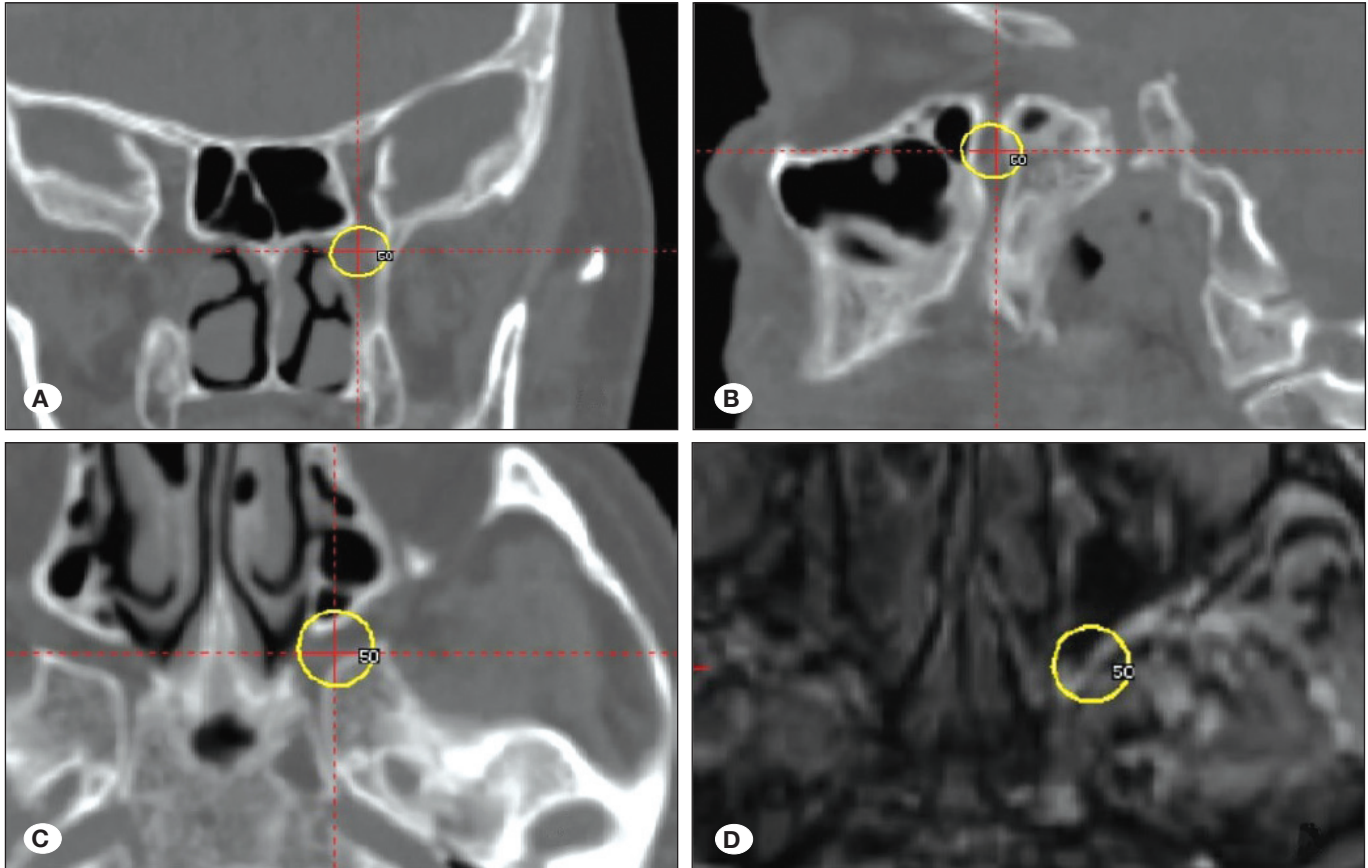
Borius ve ark.nın yaptığı çok merkezli başka bir çalışmada ise 21 olguya ait sonuçlar yayınlanmıştır. Takip süresi ortalama 13,6 ay (3,1-36,6) olup üç, altı ve on ikinci ay sonundaki olumlu sonuç oranları sırasıyla %87,6, %100 ve %81,8 olarak değerlendirilmiştir. Bir olguda dil kenarında parestezi gözlemlendiği bildirilmiştir (3).

Kano ve ark.nın serisinde ise 22 hastanın uzun dönemli sonuçlarına yer verilmiştir. Olumlu sonuç (BNI ağrı şiddeti

puanı I-IIIb) oranları 1., 2., 3., 5. ve 7. yıllarda değerlendirilmiş ve sırasıyla %63, %49, %38, %38 ve %28 oranında olduğu saptanmıştır. Tek seans Gamma Knife radyocerrahisi sonrası istenmeyen etki görülmemiş, dirençli ağrı nedeniyle tekrar radyocerrahi uygulanan iki olguda palatoglossal bölgede hiperestezi gözlenmiştir (14).

### ■ SFENOPALATİN NEVRALJİ

Sfenopalatin nevralsi, orbita, burun ve posterior mastoid bölgede görülen ender bir ağrı sendromudur. Ağrı atakları sırasında tek taraflı burun ve gözyaşı akıntısı, gözde irritasyon bulguları izlenebilir. Medikal tedaviyi tolere edemeyen, tekrarlayan sfenopalatin gangliyon enjeksiyonlarından geçici yarar görmüş 70 yaşında bir olgu, Gamma knife radyocerrahisi ile tedavi edilmiştir. Pterigopalatin fossaya, 90 Gy maksimum doz ile tedavi uygulanmış, 8 ay sonra olgunun ağrı yakınması kaybolmuştur. 17. ayda ağrının başlangıçtaki halinin %50'sine ulaşması nedeniyle 80 Gy ile tekrar radyocerrahi uygulanmış, ikinci uygulamadan 7 ay sonra olgunun ağrısız olarak yaşamını sürdürdüğü, burun ya da göz bulgularının da görülmediği bildirilmiştir (Şekil 3) (25).



**Şekil 3:** Sfenopalatin nevralside hedefleme. Sfenopalatin gangliyonun MR görüntülemesinde saptanması güç olduğu için planlama, kemik yapılar temel alınarak pterigopalatin fossaya yönelik olarak yapılmaktadır. Koronal (A), sagittal (B) ve aksiyal (C) bilgisayarlı tomografi kesitlerinde ve aksiyel MR görüntülemesinde (D) hedefleme gösterilmektedir. Planlamada bir adet 4 mm.lik izomerkez kullanılmıştır. Sarı çizgi, maksimum dozun %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini temsil etmektedir.



## ■ KÜME BAŞ AĞRISI

Küme baş ağrısı, trigeminal nevralsi ile birlikte en ağrılı baş ve yüz ağrısı bozukluklarından biri olarak kabul edilmektedir. Küme baş ağrısı tedavisinde trigeminal sinire ya da Gasser ganglionuna uygulanan ablatif yöntemler ile yanıt alınması, radyocerrahinin küme baş ağrısında kullanılabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. İlk olarak 1997 yılında Ford ve ark., 6 dirençli küme baş ağrısı olgusunda Gamma Knife radyocerrahisi uygulamış ve 8-14 aylık takip süresinde 3 olguda ilaçların tamamen kesilmesini sağlayacak kadar iyi yanıt elde etmişlerdir. Kalan 3 olguda ise medikal tedavi sürdürülmekle birlikte ağrı şiddetinde ve sıklığında belirgin azalma görülmüştür (7).

17 olgudan oluşan bir seride 8 olguya trigeminal sinire, 1 olguya sfenopalatin ganglyona, 8 olguya ise hem trigeminal sinir hem de sfenopalatin ganglyona yönelik radyocerrahi uygulanmıştır. Ortalama maksimum doz 80 Gy'dir. Ortalama takip süresi 34 ay olup 10 olguda (%59) olumlu sonuç (BNI ağrı şiddeti puanı I-IIIb) elde edilmiştir. Trigeminal sinire tedavi uygulanan 16 olgunun 8'inde fasyal hipoestezi geliştiği bildirilmiştir (13).

Marsilya grubunun bildirdiği 10 olguluk seride, tüm olgulara trigeminal sinir sisternal kısmına yönelik tedavi uygulanmıştır. İki hastada tam iyileşme elde edilmiş, bir hastada ağrı sıklığı azalmıştır. Yedi olguda ise iyileşme sağlanamamıştır. Bununla birlikte 3 olguda fasyal parestezi ve 6 olguda fasyal hipoestezi gelişmiştir. Hipoestezi gelişen 2 olguda deaferantasyon ağrısı da ortaya çıkmıştır. Yazarlar, trigeminal nevralsi ile aynı hedef bölgeyi ve aynı dozları kullanmalarına karşın yüksek istenmeyen etki ve nüks oranları nedeniyle küme baş ağrısında trigeminal sinirin farklı bir radyasyon duyarlılığına sahip olabileceğini ileri sürmüşler ve küme baş ağrılı olgularda radyocerrahi uygulamasının uygun olmadığı sonucuna varmışlardır (6).

## ■ KRONİK DİRENÇLİ AĞRI SENDROMLARI

Kronik ağrı, medikal tedavi seçenekleri ve nöromodülasyon uygulamalarındaki gelişmelere karşın tedavisi güç bir durum olmayı sürdürmektedir. Ağrıda radyocerrahi uygulamalarının tarihçesi, radyocerrahinin ilk günlerine dek uzanmaktadır. Kronik ağrı tedavisi için Leksell 1968 yılında medial talamusa, Backlund ve ark. ise 1972 yılında hipofize yönelik radyocerrahi

uygulamaları yapmışlardır. Günümüzde stereotaktik radyocerrahi; kronik dirençli ağrıda diğer tedavi yöntemleri ile sonuç alınamayan uygun olgularda kullanılabilmektedir (29).

### Kronik Ağrıda Hipofizer Radyocerrahi

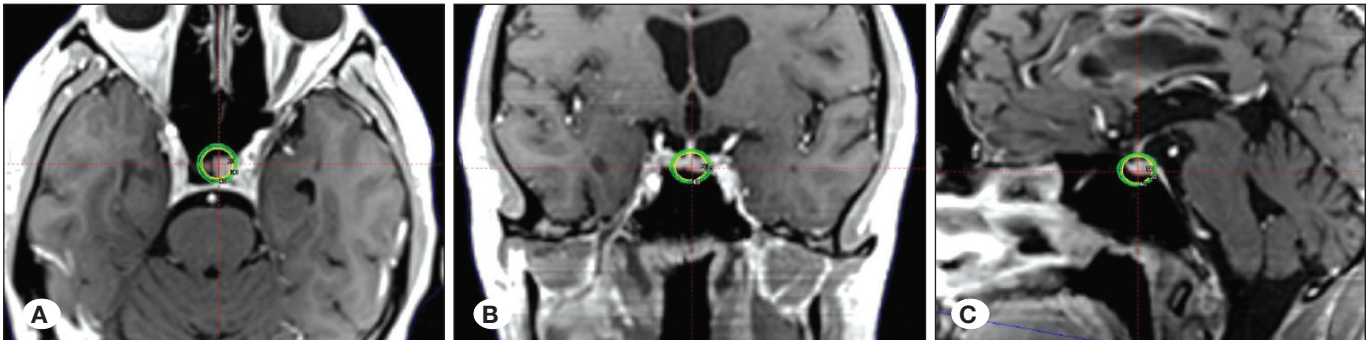
Hipofizer radyocerrahi, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, 1950'li yıllardaki cerrahi ve kimyasal hipofizektomi sonrası şiddetli ağrının azaldığı yönündeki gözlemlere dayanarak uygulanmaktadır. Planlamada farklı hedef noktaları ileri sürülmüştür: İzomerkez olarak hipofiz bezinin anterior 2/3 kısmı ya da hipofiz bezi-hipofiz sapı bileşkesi seçilmiştir; %50'lik izodoz eğrileri ise bazı çalışmalarda sellanın tamamını, bazı çalışmalarda ise hipofiz sapının alt kısmı ve bezin üst kısmını kapsayacak şekilde planlamaya dahil edilmiştir (Şekil 4A-C). Uygulanan maksimum doz 140-250 Gy arasında değişiklik göstermektedir. Burada dikkat edilmesi gereken, optik sinirin maruz kalacağı radyasyon miktarının 10 Gy'in altında tutulmasıdır.

Hayashi ve ark.nın ve Kwon ve ark.nın yayınladıkları iki farklı olgu serisinde, dirençli kanser ağrısı nedeniyle uygulanan hipofizer radyocerrahi sonrası 16 olgunun tümünde tam ya da %50'nin üzerinde iyileşme görülmüştür. Yazarlar, tedavi ettikleri 7 olgunun işlem sonrası morfin gereksiniminin işlem öncesi dozun %19.1'ine düştüğünü bildirmiştir. Bir olguda görülen geçici diabetes insipidus dışında hiçbir olguda istenmeyen etki gözlenmemiştir (10,18).

Kanser ağrısı dışında, inme sonrası kronik ağrı sendromları için yine Hayashi ve ark.nın bildirdiği 24 olguluk farklı bir seride, planlamanın aynı bölgeye yönelik yapılmasına, hatta görece daha düşük dozlar kullanılmasına karşın 11 olguda hipofizer yetmezlik bulguları gelişmiştir. Bu seride 17 olguda uygulama sonrası ağrıda anlamlı azalma olmuş, 5 olgunun uygulamadan 1 yıl sonra hâlâ ağrısız olduğu bildirilmiştir (11).

### Kronik Ağrıda Talamik Radyocerrahi

Kronik ağrıda hedef, talamusun medial kısmıdır. Kanser ağrısı için santromedial ve parafasiküler çekirdekler, kanser dışı kronik ağrıda ise bu çekirdeklere ek olarak intralaminar ve mediodorsal çekirdeklere yönelik planlamalar yapılmıştır. Hedefleme, stereotaksi atlasları kullanılarak yapılmaktadır (Şekil 5).



**Şekil 4A-C:** Dirençli ağrıda hipofizer hedefleme. Hipofiz bezi hedeflenmiş, %50'lik izodoz eğrisinin hipofiz sapının inferior kısmını kapsaması amaçlanmıştır. Optik sinirlerin maruz kaldığı radyasyon dozunun 10 Gy'in altında olmasına dikkat edilmelidir. Planlamada bir adet 8 mm.lik izomerkez kullanılmıştır. Sarı çizgi, maksimum dozun %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini, yeşil çizgiler maksimum dozun %40 ve %30'unun geçtiği izodoz eğrilerini temsil etmektedir.

Steiner ve ark., 49 kanser ağrısı hastasının 24'üne bilateral, 25'ine unilateral talamusa yönelik 140-250 Gy arasında değişen maksimum dozlarda tedavi uygulamışlardır. BT ve MR öncesi hedefleme döneminde yapılan bu çalışmada planlama, direkt grafi ve ventrikülografi teknikleri ile yapılmıştır. 49 hastanın 17'sinde ağrıda erken dönemde tam, 16'sında kısmi azalma saptanmıştır. Uzun dönemde 4 olguda ağrıda tam, 14 olguda kısmi azalma durumu devam etmiştir. İstenmeyen etki olarak 2 olguda yukarı bakış parezisi, vertigo ve hemianestezi gelişmiştir (32).

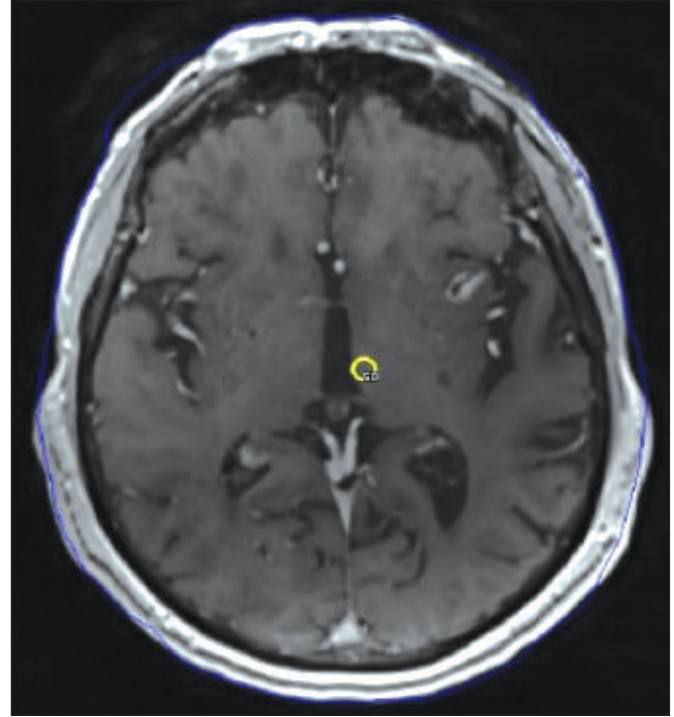
Young ve ark.nın serisinde ise kanser ve kanser dışı kronik ağrı nedeniyle 18 olguya unilateral, 2 olguya bilateral tedavi uygulanmıştır. Tedavide kullanılan maksimum dozlar 140-180 Gy arasında değişmektedir. Erken dönem sonuçlar bildirilmemiş olsa da 11 olguda geç dönemde ağrıda azalma olduğu gösterilmiştir. Bir olguda karşı tarafta hemiparezi, ve karşı taraftaki ekstremitelerde istemsiz hareketler, 1 olguda karşı taraftaki hemiparezide artış, bilateral tedavi uygulanan 1 olguda ise tedavi sonrası 17. ayda radyasyon nekrozuna bağlı olduğu düşünülen ölüm gerçekleşmiştir (34).

Kanser dışı ağrıda ve üst beden yarısını etkileyen ağrılarda talamik radyocerrahinin hipofizer radyocerrahiye göre daha etkili olduğu görülmektedir. Kanser ağrısında ise hipofizer radyocerrahi, belirgin lezyon oluşturmaksızın yüksek etki yüzdelere ulaşmaktadır. Hipofizer radyocerrahinin destrüktif olmaktan çok uyarıcı bir etkisi olduğu ileri sürülmüş, bu savı destekleyecek biçimde, uygulama sonrası hipotalamik hiperaktivite ve N-asetilspartat düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Kronik dirençli ağrı sendromu, medikal, intratekal tedaviler ya da nöromodülasyon yöntemlerindeki gelişmelere karşın hâlâ tedavisi güç bir durumdur. Bu konuda yapılmış karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamakla birlikte, hem hipofizer hem talamik radyocerrahide elde edilen ağrı kontrol oranları, radyocerrahinin diğer tedavi yöntemlerine iyi bir alternatif olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. İstenmeyen etkilere ilişkin verilerin çoğunun BT ve MR öncesi dönemlerden elde edilmiş olması ve görece yüksek radyasyon dozlarının kullanılmış olması nedeniyle yeni görüntüleme yöntemleri ve yaygın kabul görmüş tedavi dozlarının kullanıldığı daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## ■ SPİNAL AĞRI

Spinal tümörler için uygulanan radyocerrahi sonrasında ağrı yakınmalarının azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Benign ya da malign spinal tümörlü hastalarda fraksiyone CyberKnife radyocerrahisi uygulamasının sonuçlarını inceleyen bir çalışmada, 200 olguda tedavi sonrası ortalama ağrı puanlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiş, takipte 4. yılın sonunda da ağrı puanlarında azalmanın devam ettiği gösterilmiştir (8). Benzer bir çalışmada, CyberKnife ile tedavi edilen 65 olgu incelenmiş, benign, malign ya da metastatik lezyon alt gruplarının tümünde tedaviden sonra, tedavi öncesine göre ağrı şiddetinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (12). Spinal metastaz nedeniyle stereotaktik radyocerrahi uygulanan 348 olgudan oluşan bir seride ise ağrıda %69 oranında azalma ol-



**Şekil 5:** Dirençli ağrıda medial talamik hedefleme. Hedef, medial talamusun intralaminar ve parafasiküler çekirdekleridir. Planlama, anterior komissür (AC) - posterior komissür (PC) koordinatlarına göre yapılır. Koordinatlar x: 3. Ventrikül lateral duvarının 4-5 mm. laterali, y: midkomissürel noktanın 8 mm. posterioru, z: AC-PC hattının 2 mm. süperioru. Planlamada bir adet 4 mm.lik izomerkez kullanılmıştır. Sarı çizgi, maksimum dozun %50'sinin geçtiği izodoz eğrisini temsil etmektedir.

duğu bildirilmiş, olguların %14'ünde ise ağrıda radyocerrahi sonrası alevlenme izlenmiştir. Yüksek Karnofsky performans puanı, kadın cinsiyet, daha yüksek tedavi dozu ve servikal/toraksik yerleşimli tümör varlığının, ağrı alevlenmesi riskini artırdığı sonucuna varılmıştır (2).

Radyocerrahinin faset eklem denervasyonunda kullanılabilceği hipotezinde hareketle, faset eklem kaynaklı bel ağrılı 5 hastada bir pilot çalışma uygulanmış ve faset eklem hedeflenerek radyocerrahi rizotomi yapılmıştır. Ortalama doz, %75-80 izodoz eğrisine yönelik 40 Gy'dir. 3 hastada uygulama sonrası 6-16 ay arasına kadar devam eden ağrısızlık hali elde edilmiş, 2 hastanın durumlarında değişiklik olmamıştır (21).

Nöropatik ağrıda dorsal kök gangliyonunun rolüne ilişkin çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak tasarlanmış bir deneysel hayvan çalışmasında, sıçan L5 ve L6 dorsal kök gangliyonlarına tek taraflı olarak 80 Gy maksimum dozda Gamma Knife radyocerrahisi uygulanmıştır. İşlem sonrası 3. ve 6. ayda hiçbir hayvanda motor ya da duyu defisiti gelişmemiştir. Histolojik incelemede radyocerrahi uygulanan taraftaki gangliyonlarda fibrozis ve miyelin kaybı geliştiği gösterilmiştir (9). Trigeminal nevralsi için yapılan radyocerrahi sonrası görülenlere benzer bu değişiklikler, gelecekte kronik spinal ağrıda radyocerrahinin bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

## ■ SONUÇ

Fonksiyonel radyocerrahi tedavi uygulamalarının geçmişi, neredeyse radyasyonun keşfi kadar eskiye uzanmaktadır. Ağrıda radyocerrahi, yüksek sistemik risk taşıyan olguların tedavi edilmesine olanak sağlaması ve düşük komplikasyon oranları ile diğer tedavi yöntemleri ile birlikte ya da tek başına uygulanabilen bir seçenek olmayı sürdürmektedir. Trigeminal nevralji, glossofaringeal nevralji gibi kranial sinir kaynaklı nevraljilerde yüksek başarı yüzdesine sahip büyük olgu serileri mevcuttur. Küme baş ağrısı ve kronik dirençli ağrı gibi tedavisi güç diğer ağrı sendromlarında güncel çalışmaların sayısı az olup yeni görüntüleme ve hedefleme teknikleri ile yürütülecek klinik çalışmalara gereksinim vardır. Lomber radikülopatide yapılan deneysel çalışmalar, gelecek için umut vaat etmektedir.

## ■ KAYNAKLAR

- Artico M, De Caro GMF, Fraioli B, Giuffrè R: 1897 - celebrating the centennial - Hermann Moritz Gocht and radiation therapy in the treatment of trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)* 139:761-763, 1997
- Balagamwala EH, Naik M, Reddy CA, Angelov L, Suh JH, Djemil T, Magnelli A, Chao ST: Pain flare after stereotactic radiosurgery for spine metastases. *J Radiosurgery SBRT* 5:99-105, 2018
- Borius PY, Tuleasca C, Muraciale X, Negretti L, Schiappacasse L, Dorenlot A, Marguet M, Zeverino M, Donnet A, Levivier M, Regis J: Gamma Knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia: A study of 21 patients with long-term follow-up. *Cephalalgia* 38:543-550, 2018
- Crucchi G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM: AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 15:1013-1028, 2008
- Dhople AA, Adams JR, Maggio WW, Naqvi SA, Regine WF, Kwok Y: Long-term outcomes of Gamma Knife radiosurgery for classic trigeminal neuralgia: Implications of treatment and critical review of the literature. *J Neurosurg* 111:351-358, 2009
- Donnet A, Valade D, Régis J: Gamma knife treatment for refractory cluster headache: Prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:218-221, 2005
- Ford RG, Ford KT, Swaid S, Young P, Jennelle R: Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 38:3-9, 1998
- Gagnon GJ, Nasr NM, Liao JJ, Molzahn I, Marsh D, McRae D, Henderson FC: Treatment of spinal tumors using cyberKnife fractionated stereotactic radiosurgery: Pain and quality-of-life assessment after treatment in 200 patients. *Neurosurgery* 64:297-306, 2009
- Goldschmidt E, Fellows-Mayle W, Paschel EE, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD, Gerszten PC: Evaluation of clinical and histologic effects of high-dose radiosurgery on rat dorsal root ganglion. *World Neurosurg* 2019 (Epub ahead of print)
- Hayashi M, Taira T, Chernov M, Fukuoka S, Liscak R, Yu CP, Ho RT, Regis J, Katayama Y, Kawakami Y, Hori T: Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland-stalk ablation: A multicenter prospective protocol since 2002. *J Neurosurg* 97:433-437, 2002
- Hayashi M, Chernov MF, Taira T, Ochiai T, Nakaya K, Tamura N, Goto S, Yomo S, Kouyama N, Katayama Y, Kawakami Y, Izawa M, Muragaki Y, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K: Outcome after pituitary radiosurgery for thalamic pain syndrome. *Int J Radiat Oncol* 69:852-857, 2007
- Hsu SW, Chao HL, Lin KT, Chou YC, Lo CH, Lee SY, Huang WY, Lin CS, Lin CM, Fan CY, Ju DT: Pain relief following spinal lesion treatment with stereotactic radiosurgery: Clinical experience in 65 cases. *J Med Sci* 35:162-168, 2015
- Kano H, Kondziolka D, Mathieu D, Stafford SL, Flannery TJ, Niranjan A, Pollock BE, Kaufmann AM, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for intractable cluster headache: An initial report from the North American Gamma Knife Consortium. *J Neurosurg* 114:1736-1743, 2011
- Kano H, Urgosik D, Liscak R, Pollock BE, Cohen-Inbar O, Sheehan JP, Sharma M, Silva D, Barnett GH, Mathieu D, Sisterson ND, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for idiopathic glossopharyngeal neuralgia: An international multicenter study. *J Neurosurg* 125:147-153, 2016
- Kim YH, Kim DG, Kim JW, Kim Y-H, Han JH, Chung H-T, Paek SH: Is it effective to raise the irradiation dose from 80 to 85 Gy in gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia? *Stereotact Funct Neurosurg* 88:169-176, 2010
- Kondziolka D, Lacomis D, Niranjan A, Mori Y, Maesawa S, Fellows W, Lunsford LD: Histological effects of trigeminal nerve radiosurgery in a primate model: Implications for trigeminal neuralgia radiosurgery. *Neurosurgery* 46:971-976; discussion 976-977, 2000
- Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H, Flannery TJ, Flickinger JC, Lunsford LD: Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 112:758-65, 2010
- Kwon KH, Nam TK, Im YS, Lee JI: Pituitary irradiation by gamma knife in intractable cancer pain. *J Korean Neurosurg Soc* 36:286-290, 2004
- Leksell L: Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:797-803, 1983
- Lettmaier S: Radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Phys Medica* 30:592-595, 2014
- Li G, Patil C, Adler JR, Lad SP, Soltys SG, Gibbs IC, Tupper L, Boakye M: CyberKnife rhizotomy for facetogenic back pain: A pilot study. *Neurosurg Focus* 23:E1, 2007
- Nakamura J, Ma L, McDermott M, Barbaro N, Chuang C, Sneed P, Descovich M, Barani I: A dosimetric comparison between Gamma Knife and CyberKnife treatment plans for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 113 Suppl:199-206, 2010
- Peker S, Kurtkaya Ö, Üzün I, Pamir MN: Microanatomy of the central myelin-peripheral myelin transition zone of the trigeminal nerve. *Neurosurgery* 59:354-358, 2006
- Peker S, Sengöz M: Ağrı tedavisinde Gamma Knife radyocerrahisinin kullanımı. *Ağrı* 19:11-15, 2007
- Pollock BE, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgical treatment of sphenopalatine neuralgia. *J Neurosurg* 87:450-453, 1997
- Pommier B, Touzet G, Lucas C, Vermandel M, Blond S, Reyns N: Glossopharyngeal neuralgia treated by Gamma Knife radiosurgery: Safety and efficacy through long-term follow-up. *J Neurosurg* 128:1372-1379, 2018



27. Rashid A, Pinteá B, Kinfe TM, Surber G, Hamm K, Boström JP: LINAC stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia -retrospective two-institutional examination of treatment outcomes. *Radiat Oncol* 13:153, 2018
28. Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, Levivier M: Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: A 497-patient historical cohort study. *J Neurosurg* 124:1079–1087, 2015
29. Roberts DG, Pouratian N: Stereotactic radiosurgery for the treatment of chronic intractable pain: A systematic review. *Oper Neurosurg* 13:543–551, 2017
30. Smith ZA, Gorgulho AA, Bezrukiy N, McArthur D, Agazaryan N, Selch MT, De Salles AA: Dedicated linear accelerator radiosurgery for trigeminal neuralgia: A single-center experience in 179 patients with varied dose prescriptions and treatment plans. *Int J Radiat Oncol* 81:225–231, 2011
31. Spina A, Boari N, Gagliardi F, Bailo M, Morselli C, Iannaccone S, DeSalles A: The emerging role of gamma knife radiosurgery in the management of glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurg Rev* 42(1):31–38, 2019
32. Steiner L, Forster D, Leksell L, Meyerson BA, Boethius J: Gammathalamotomy in intractable pain. *Acta Neurochir (Wien)* 52:173–184, 1980
33. Xiong NX, Tan D, Fu P, Zhao HY: Gamma knife radiosurgery for glossopharyngeal neuralgia by targeting the medial cisternal segment of the glossopharyngeal nerve: Report of 3 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:292–296, 2015
34. Young RF, Vermeulen SS, Grimm P, Posewitz AE, Jacques DB, Rand RW, Copcutt BG: Gamma knife thalamotomy for the treatment of persistent pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 64:172–181, 1995
35. Young B, Shivazad A, Kryscio RJ, St. Clair W, Bush HM: Long-term outcome of high-dose Gamma Knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 119:1166–1175, 2013