

Gamma Knife Işın-Cerrahisi: Tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları

Gamma-Knife Radiosurgery

TÜRKER KILIÇ, SELÇUK PEKER, M. NECMETTİN PAMİR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi: 22.8.2000 ⇔ Kabul Tarihi: 2.10.2000

Özet: Gamma-Knife (GK), günümüzde endikasyonları, sınırları, komplikasyonları bilinen ve sonuçları konusunda standardizasyona ulaşılmış, nöroşirürjinin tedavi yöntemleri arasına girmiş, yüksek teknoloji ürünü bir tedavi sistemidir. 0.3 mm'lik doğruluk payına sahip olması, milimetrik düzeyde nöroanatomik selektivitesi olması nedeni ile nöroşirürjiyenler tarafından yaratılıp, nöroşirürjinin bir 'cerrahi' aracı olarak kullanılan bu sisteme, yaratıcısı Lars Leksell 'Gamma Bıçağı' adını vermiştir. Bu derlemede Gamma-Knife Işın-Cerrahisinin tekniği, endikasyonları, sonuçları ve sınırları sunulacaktır. Günümüzde 125.000'in üzerinde hasta GK ile tedavi edilmiştir. Günümüzde toplam 142 merkez GK'ı tedavi seçeneği olarak kullanmaktadır. Marmara Üniversitesi Hastanesi Gamma Knife Ünitesi, dünyadaki 78. merkez olarak Ocak 1997'den bu yana hizmet vermektedir.

Dünya nöroşirürjisinde yeri ve sınırları belirlenmiş olan bu tedavi sistemi, ülkemiz için henüz yeni sayılabilecek bir yöntemdir. Bu derlemede bu alandaki bilgilenmeyi sağlamak amaçlanmış ve GK'nın tekniği, endikasyonları, sonuçları güncel literatür ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gamma Knife, Arteriovenöz Malformasyon, Meningiom, Metastaz, Pitüiter Adenom, Akustik Nörinom

Abstract: In this review, the current status of Gamma-Knife radiosurgery in the management of brain arteriovenous malformations and tumors is presented. Today more than 125.000 patient across the world have been treated by Gamma-Knife surgery, at 142 Gamma-Knife Centers. Marmara University Hospital Gamma Knife Center, being the 78th in the world, is the only one in Turkey.

This neurosurgical tool, which was invented by a neurosurgeon and is used by neurosurgeons, is relatively new for Turkish Neurosurgeons. This review aims to improve the average knowledge about Gamma Knife surgery by reviewing the up-to-date literature.

Key Words: Gamma Knife, Arteriovenous Malformations, Brain Tumors,

TANIM ve TARİHÇE

Gamma Knife (GK), koordinatları belirlenmiş hastalıklı beyin dokusunun, gamma ışınları ile yok edilmesini sağlayan tedavi sistemidir^{4,37}. Yöntem

temel olarak her biri kendi başına normal beyin dokusunu zedelemeyecek enerjiye sahip 201 adet, küresel yerleşimli ayrı kaynaklardan gelen ışınların bir noktada (hastalıklı beyin dokusu) birleşerek çok yüksek enerjiyi hastalıklı dokuya aktarması ve

yarattığı biyolojik değişikliklerle yoketmesi prensibine dayanır^{2,33}. Milimetrik düzeydeki nöroanatomik seçiciliği nedeniyle radyoterapiden prensip olarak farklılık gösteren bu cerrahi yöntemde tedavi tek işlemde tamamlanır^{37,40,41,54,56,86}.

Gamma Knife nöroşirürjiyenler tarafından yaratılıp geliştirilmiş, günümüzde nöroşirürjinin tedavi armamentaryumunda yerini almış bir tedavi yöntemidir^{40,41,42,54,56}. Evrensel kabulü 1980'lerin ikinci yarısında görüntüleme ve bilgisayar teknolojisinin nöroanatomik planlamadaki güvenilirliği milimetrenin onda birleriyle ölçülebilen düzeye indirmesi ile oluşmuştur⁵⁵. Leksell Gamma Knife Society verilerine göre Gamma Knife ile tedavi edilen hasta sayısı günümüzde 125.000'i geçmiştir.

Gamma Knife'ın yaratıcısı Lars Leksell, ilk odaklanmış radyoaktif enerjinin stereotaktik olarak nöroşirürjide kullanılması fikrini 1951 yılında üretmiştir⁴². Cihazın geliştirilerek, günümüzde kullanılan III. kuşak Gamma-Knife'ların ilk prototipinin yaratılması 1967 yılında gerçekleşmiştir⁴¹. İsveç-Stockholm Karolinska Tıp Merkezi Nöroşirürji Departmanında kullanılmaya başlanan Gamma Knife, ilk yıllarda özellikle fonksiyonel nöroşirürjinin hizmetinde olmuştur⁴⁵. Nöroanatomik planlama açısından düşünüldüğünde, bilgisayar ve görüntüleme teknolojisinin üç boyutlu, karmaşık planlamaya uygun olmadığı başlangıç döneminde noktasal lezyon yaratma tekniğini çoklukla kullanan fonksiyonel nöroşirürjinin başlangıç alanı olması teknik açıdan da uygundur^{45,57}.

1950'lerde başlayarak takip ettiği radyoterapi ile tedavi edilen arteriovenöz malformasyon (AVM) hastalarının % 45'inde olumlu sonuç alındığına ait bulguları sunulmasıyla Gamma-Knife'in bu alanda kullanılabilirliğine ait çalışmalar başlamış ve ilk AVM hastası 1970 yılında bu yöntemle tedavi edilmiştir⁶⁰. Yine teknik açıdan düşünüldüğünde, stereotaktik ölçüm metotlarıyla kombine edilerek kullanılan, 70'li yıllar için en güvenilir inceleme yöntemi olan anjiyografik incelemelerin temel alındığı AVM tedavisinin Gamma Knife tedavisinde ikinci önemli basamak olması doğal bir sonuçtur.

1980'li yılların ikinci yarısında MRI'nın ve bilgisayar destekli tedavi planlama sistemlerinin kullanıma girmesi ile 3-boyutlu ve daha kompleks planlamaların yapılabilmesi ve MRI'da görüntülenen belirli bir hacme sahip tumoral patolojilerin Gamma Knife ile tedavisi mümkün olmuştur^{16,21,32}. 1970-1990

yılları arasında Gamma-Knife ile tedavi edilen hastaların büyük bölümünü AVM olguları oluştururken, 1990 sonrasında çoğunluğu beyin dokusu ile sınırları radyolojik olarak belirgin patolojiler almıştır^{37,57,58}.

Amerika Birleşik Devletleri FDA (Food and Drug Administration) kurumunun 1988 yılında bu yöntemi nöroşirürjinin bir tedavi yöntemi olarak tanıması, Gamma Knife'da kullanılan görüntüleme ve bilgisayar teknolojisinde sağlanan önemli gelişmelerden sonra olmuştur⁵⁸. ABD'de ilk Gamma-Knife merkezi, 1988 yılında hizmete giren Pittsburgh Üniversitesi Gamma-Knife Merkezidir^{10,58}. 1988'de toplam 5 olan dünyadaki Gamma-Knife merkezlerinin sayısı günümüzde 142'ye ulaşmıştır. Kuruluş tarihlerine göre Marmara Üniversitesi Nöroşirürji ABD Gamma-Knife Ünitesi ise 78. Merkezdir.

1990'lı yıllar Gamma-Knife'in endikasyon sınırlarının belirlendiği, normal ve patolojik doku üzerinde oluşan biyolojik etkinin ortaya konulabilmesi için yapılan deneysel çalışmaların yoğunlaştığı dönem olmuştur^{2,7,20,33,34,37,55,86,90}. 1997 yılında kullanıma giren 4. kuşak nöroanatomik planlama programı 'shielding' (=kalkanlama) yöntemini kullanılabilir hale getirmiş ve bu sayede pituitar adenom, kavernöz sinüs tümörü gibi kritik yapılara (ör:optik sinir, beyin sapı) yakın patolojilerin daha etkin ve güvenilir şekilde tedavisini mümkün kılmıştır³².

Yakın gelecekte ise nöroanatomik verilerin, nörofizyolojik bulgular ile birleştirilmesi ile elde edilecek fonksiyonel MRI (fMRI) gibi inceleme yöntemlerinin günlük kullanıma girmesi, fonksiyonel nöroşirürji ve özellikle epilepsi alanında Gamma-Knife'in kullanılmasına mantıksal bir zemin hazırlayabilir^{17,37}. Bu alanlardaki araştırmalar henüz öncü çalışmalar niteliğindedir^{37,45}.

GAMMA-KNIFE SİSTEMİ

Gamma-Knife entegre edilmiş 5 ayrı üniteden oluşmaktadır^{37,40,43,54,86}.

1. 201 ayrı kobalt 60 (Co⁶⁰) içeren ünite: Gamma ışınlarının kaynağı olan kobalt 60'ın yarılanma ömrü 5.23 yıldır. Küresel olarak yerleştirilmiş kaynaklardan yayılan gamma ışınları, kolimatör (collimator) tungsten ve çelikten yapılmış 'ışın süzgeçlerinin' boşluklarından geçerler.

2. Kolimatör (Collimator) Sistemi: Dört ayrı (4mm, 8mm, 14mm, 18mm) yoğunlukta, yani dört ayrı genişlikte izodoz genişliği yaratacak şekilde tasarlanmıştır. Kolimatörler, ışın kaynaklarının belirli miktarda gamma-enerjisini, birim zamanda hedef dokuya merkezde birleşen ışınlar tarzında ulaşmasını sağlarlar. Her kolimatör belirli bir tedavi hacmi yaratır; örneğin, birim zamanda 4, 8, 14 ve 18 mm'lik kolimatörler sırasıyla 0.07, 0.5, 3 ve 6 ml'lik (%50'lik izodoz alanında) tedavi hacmi yaratırlar.

3. Hareketli hasta taşıyıcısı: Başında stereotaktik çerçeve bulunan hastanın belirli zaman süresince, gamma ünitesi içerisinde tutan ve süre tamamlanınca geri çekilerek işleme son verebilen, hastayı yatar durumda taşıyan elektronik yönetimli bir hasta yatağından oluşur.

4. Stereotaktik Çerçeve: Hastanın patolojisini, 201 ayrı ışının birleştiği odakla kontrollü ve milimetrik düzeyde güvenilir şekilde çalışmasını sağlayan ve diğer stereotaktik işlemlerde de kullanılan "frame" dir. Stereotaktik çerçeve, hastanın intrakranial boşluğunu matematiksel matriks alanına dönüştüren bir koordinat sistemidir. Kafatasına takılan bu koordinat sistemi ile intrakranial alandaki her anatomik noktanın, bilgisayar ortamında değerlendirilebilecek matematiksel bir ifadesi elde edilir.

5. Bilgisayar destekli doz planlama sistemi: Radyolojik verilerin değerlendirilerek nöroanatomik planlamanın yapılmasını sağlayan yüksek bilgisayar teknolojisi ürünü bir yazılımdır. 2000 yılından itibaren 5. kuşak yazılım (Gamma-Plan 5.3) kullanılmaktadır. Program, UNIX sisteminde çalışır ve bilgisayar-ağı ile MRI ve CT ile bağlantılıdır. Anjiyografik veriler ise scanner aracılığı ile sisteme aktarılır.

GAMMA-KNIFE TEDAVİSİNİN AŞAMALARI

Gamma-Knife cerrahisi dört aşamadan oluşmaktadır^{5,37,40,43,54,86}.

1. Stereotaktik çerçevenin uygulanması: İşlemin birinci aşamasında, stereotaktik çerçeveyi (frame) sabitlemek için gerekli vidaların konulacağı 4 bölgeye lokal anestetik ilaç uygulanır. Stereotaktik çerçeve patolojik dokuyu ortalayacak şekilde takılmalıdır. Birden fazla lezyonun bulunduğu durumlar, lezyonun periferde bulunması, lezyonun görme yolları gibi anatomik yapılara yakın olması, hastaya daha önceden kraniotomi yapılmış olması,

kısa boyunlu hastalardaki kafa tabanı patolojileri gibi durumlar kolimatör içerisindeki saha sınırlı olduğu için planlama esnasında sorun yaratabilirler, bu nedenle bu tür özellikli hastalarda stereotaktik çerçeve 3 boyutlu düşünüldükten sonra takılmalıdır.

2. Görüntü tespiti^{16,32}: Çerçevenin hastanın başına takılmasından sonra gerekli inceleme yöntemine göre matriks başlığı çerçeveye oturtulur. Gerekli olan inceleme yöntemi (Bilgisayarlı Tomografi, MRI ve Beyin Anjiyografisi, PET, fMRI) ile elde edilen radyolojik veriler Gamma Knife ünitesine bilgisayar ağı ile aktarılır. Merkezimizdeki hastaların tamamında MRI kullanılmıştır. Tüm AVM olgularında, ek olarak anjiyografi rutin olarak yapılmaktadır. Kemik infiltrasyonu gösteren kafa tabanı patolojilerinde MRI'a ek olarak CT kullanılmaktadır. Neoplastik lezyonlarda kontrastlı tetkikler, AVM'lerde ise nidusu göstermeye yönelik MRI incelemeleri önem kazanmaktadır. MRI'da her hastada gerekli aksiyal ve koronal ölçümler yapılarak distorsiyon olup olmadığı kontrol edilmelidir. MRI ve CT kesitleri mümkün olan en küçük aralıkla çekilmelidir. Ünitimizde lezyona özgü bir durum yok ise 1.5 mm'lik kesitler kullanılır.

3. Doz planlaması^{18,20,22}: Cerrahi nöroanatomik bilginin ve tecrübenin sonucu etkilediği bu basamak tedavinin en önemli aşamasını oluşturur. Bu aşama tüm Gamma-Knife ünitelerinde bizzat Gamma-Knife alanında eğitim görmüş nöroşirürjiyenler tarafından gerçekleştirilir. Nöroşirürjiyenin, mikrocerrahi alanında da uzmanlaşmış olması, yalnızca geometrik açıdan değil biyolojik açıdan da en iyi tedavinin yapılabilmesini sağlar. Bu aşamada her birinin tedavi hacmi ve birbiriyle geometrik etkileşimleri hesaplanan izodoz alanları birarada kullanılarak opere edilmiş kafa tabanı tümörleri gibi düzensiz hacme sahip yapıların dahi, submilimetrik yanığı payıyla nöroanatomik planlamasını yapmak mümkün olmaktadır. Ancak nöroanatomik planlamanın biyolojik etkinliğinin, geometrik kusursuzluğundan önemli olduğu unutulmamalıdır.

4. Yapılan Nöroanatomik Planın Hastalıklı Dokuya Uygulanması: Yapılan 3-boyutlu nöroanatomik doz uygulama planı hastaya tedavi süresi lezyonun şekline ve kullanılmakta olan radyoaktif maddenin yeniliğine göre dakikalarla ifade edilebilecek zaman diliminde uygulanır.

Kliniğimizde Gamma-Knife hastalarının, eğer genel anestezi gerekebilecek durumlar gibi özel bir durumu yoksa, işleminden bir gün önce servise

yatışları yapılmaktadır. Sabah saat 7'de hastaya 5 mg Diazepam po ve 425 mg Naproksen Sodyum po verilmektedir. Stereotaktik çerçeve takılmasından sonra, MRI ve gerekirse Anjiyografi ve/veya CT tetkiki yapılan hasta dinlenme odasına alınmakta ve oral gıda almasına izin verilmektedir. Planlamadan sonra hasta Gamma-Knife odasına alınarak işlem uygulanmaktadır. Hastanın başında stereotaktik çerçevenin kalma süresi 2 saat ile 7 saat arasında değişmekte, bu sürenin yalnızca 15-120 dakikası Gamma-Knife odasında geçmektedir. İşlemin stereotaktik çerçevenin takılması dışında hastaya ağrı veren bölümü yoktur.

GAMMA-KNIFE'İN BİYOLOJİK ETKİ MEKANİZMASI ve ÖZELLİKLERİ

Gamma-Knife patolojik doku üzerindeki etkisini iki önemli biyolojik mekanizma ile gösterir^{2,33,34,38,89}:

1. DNA yapısı üzerinde hücre çoğalmasını engelleyici etkisi: Radyasyonun hücre çoğalması döngüsünün belirli dönemlerinde etkin olduğu bilinmektedir. Oysa Gamma-Knife'da birim zamanda birim dokuya aktarılan enerji radyoterapide kullanılanın çok üzerinde olduğundan hücrenin döngüsünün hangi aşamasında olduğu daha az önem taşır. Bu biyolojik mekanizma özellikle metastazların tedavisinde etkindir.

2. Endotelde meydana gelen anjiyogenik uyarılma ile özellikle patolojik damarların lümenlerinde tıkanmaya yolaçar. Bu biyolojik mekanizma ise AVM'lerin oklüzyonunda temel rolü oynar.

3. Her iki mekanizmanın rol oynadığı patolojiler ise meningiomlar, akustik nörinomlar gibi yavaş gelişen selim tümörlerdir.

Radyoterapinin temel dayanaklarından biri daha çok mitoz gösteren dokunun radyasyona daha duyarlı olmasına dayalı biyolojik selektivitedir. Oysa Gamma Knife'da temel prensip lezyona yönelik nöroanatomik spesifitedir^{7,37,57,86}. Görüntüleme ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler özellikle nöroanatomik selektivite belirgin derecede arttırmıştır. Günümüzde yaklaşık 2 mm uzaklıktaki iki anatomik yapının alacağı doz farklılığı 8-10 Gy olabilmektedir. Yani kiazma normal şartlarda ona etkisi olmayacak 8 Gy doz alırken ona 2 mm uzaklıkta başlayan tümör dokusu, onun biyolojik inaktivasyonunu sağlayacak 16-18 Gr doz alabilmektedir. Gamma-Knife ile sağlanan bu düzeydeki nöroanatomik selektivite, Profesör Lars

Leksell tarafından bu yönteme 'Gamma Bıçağı' isminin konmasına sebep olmuştur⁸⁶.

Nöroanatomik selektivitenin bu derece yüksek düzeyde olması Gamma-Knife sisteminin tüm alt gruplarının immobil olmasından kaynaklanır. Gamma Knife sistemine daha ucuz bir alternatif olarak sunulan Modifiye LINAC sistemleri hareketli çalışır elemanlardan oluştuğundan, bu düzeyde anatomik selektiviteye ulaşmak mümkün olmamıştır^{37,86}. Nitekim Günümüzde hiçbir Modifiye LINAC merkezi akustik nörinom tedavisi yapmazken, yalnızca bir merkez 64 olguluk pituitar adenom serisi sunmuştur⁷⁰. Nöroanatomik seçiciliğinin 'cerrahi' denebilecek düzeyde olmaması, sistemin idamesi için çok sayıda yetişmiş kalifiye kişiye ihtiyaç duyulması sonucunda uzun dönemde daha yüksek maliyete sebep olması özellikle ABD'de Modifiye LINAC kullanan birçok Nöroşirürji merkezinin Gamma-Knife almasına sebep olmuştur⁷⁰. Oysa dünyada Gamma-Knife'dan Modifiye LINAC sistemine geçen merkez yoktur.

Gamma-Knife'da en önemli hata kaynakları mekanik nedenlerden ve görüntüleme yönteminin distorsiyonundan kaynaklanır³². İkinci neden dikkatli bir kontrolle önlenabilir. Birinci hata kaynağına bağlı yanılğı payı ise kullanılan sistemin temel öğeleri immobil olduğundan sifıra yakındır. Her Gamma-Knife'ın dört ayda bir doğruluk testlerinin yapılması zorunludur ve bu kontrollerde nöroanatomik selektivitedeki yanılğının en fazla 0.3 mm olması şart koşulur³⁷. Submilimetrik doğruluk özellikle akustik nörinomlarda, beyin sapı yada optik sistem komşuluğundaki lezyonlarda özellikle önem kazanmaktadır.

GAMMA-KNIFE ENDİKASYONUNUN İLKELERİ^{4,5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}

Otuz yıllık bir geçmişe sahip olan Gamma-Knife tedavisinin endikasyonları 1990'lı yıllarda uluslararası kabul gören standartlara erişmiştir^{37,86}. Belirli alanlarda Gamma-Knife'ın etkinliğinin 10-15 yılı aşan takiplerle ortaya konulması bu yöntemi kullanan Nöroşirürji merkezlerinin ve bu yöntemle tedavi edilen hasta sayısının '90'lı yıllarda eğrisel olarak artmasına yolaçmıştır. 1993 Ocak ayında Gamma-Knife ile tedavi edilmiş hasta sayısı 9000 iken, bu rakam 1996 Aralık ayında 60.000'e yaklaşmış 1999 yılında ise 125.000'i geçmiştir.

Gamma-Knife tedavisinin endikasyonları, sınırları, olası komplikasyonları tanındıkça ortaya

çkan önemli gerçek, bu yöntemin konvansiyonel cerrahi metotların yerini almaktan çok onları tamamlar nitelikli olmasıdır. Gamma-Knife, ultrasonik aspiratör, nöroendoskopi, lazer, termokoagulasyon gibi sınırları belirgin bir dokuyu nöroanatomik seçicilikle biyolojik olarak ortadan kaldıran bir tedavi yöntemidir^{5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}.

Genel prensipler olarak düşünüldüğünde, herhangi bir intrakranial lezyonun Gamma-Knife açısından uygun olup olmadığı şu zihinsel aşamalarla belirlenir:

1. Geometrik Uygunluk^{5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}: Tedavi edilmesi planlanan patolojik yapının ortalama büyüklüğü 40 mm olmalıdır. Karar verme açısından bu alanda tecrübe sahibi olmayı gerektirmeyen ve her nöroşirürjiyenin bilmesi gereken prensiptir. Ancak unutulmamalıdır ki, geometrik olarak uygun olan bir lezyon aşağıda belirtilen diğer açılardan uygun değilse Gamma-Knife için uygun değildir.

2. Sayısal Uygunluk^{18,31}: Özellikle metastazlar için geçerli ilkedir. Kliniğimizde metastaz sayısı 6 ve altında olan hastalar Gamma-Knife adayı olabilmektedirler.

3. Nöroanatomik Uygunluk^{20,21,22,37,40,43,57,70,86,90}: Patolojik yapının komşulukları ve çevre doku ile sınırlarının belirli olması incelenmesi gereken iki önemli noktadır. Örneğin aynı geometrik özelliklere sahip lezyonun komşuluğunun beyin sapı ile değil de ile talamus ile olması Gamma-Knife endikasyonunu değiştirebilir. Yada kiazmaya yapışık 1 cm³lük rezidüel pitüiter adenom, geometrik açıdan uygun olsa da nöroanatomik açıdan uygun olmayabilir. Çevre dokular ile belirgin bir sınırının olması gerekliliği en önemli özelliği nöroanatomik selektivite olan bu yöntem için temel ilkedir. Bu nedenle infiltratif nitelikli, sınırları belirli olmayan glial neoplaziler bazı özel durumlar dışında gamma-knife için uygun değildir^{14,37,75,85}.

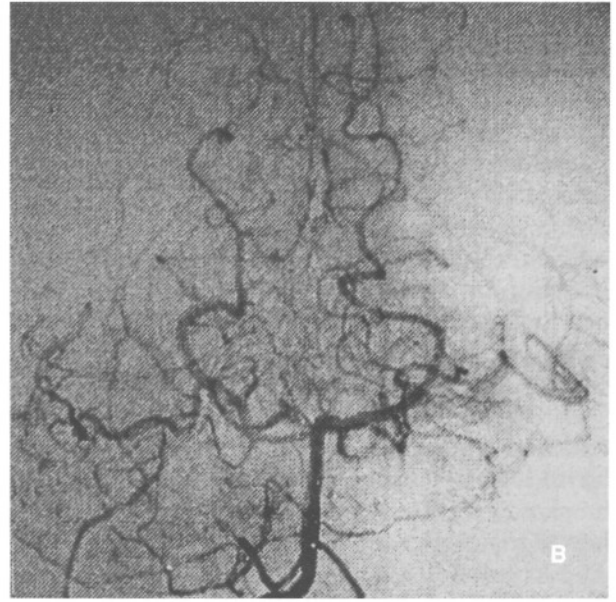
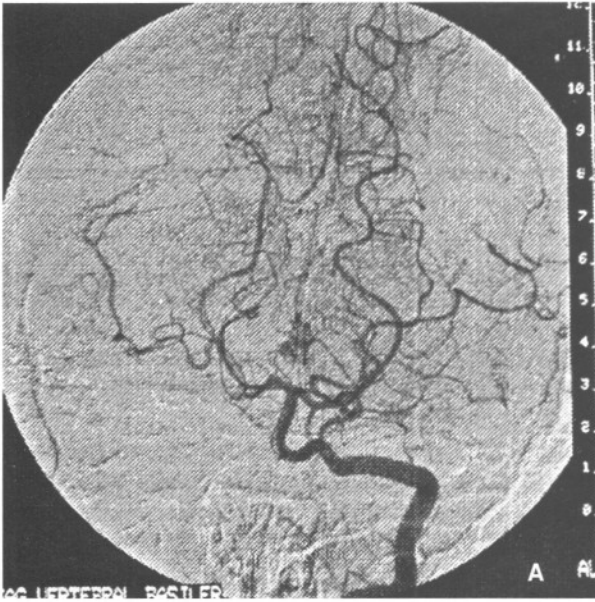
4. Biyolojik Uygunluk^{5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}: Her anatomik yapının ve her patoloji türünün gamma-ışınına duyarlık eşiği farklılık göstermektedir. Her anatomik yapının duyarlılık eşiği daha önce radyasyon alıp almaması, hastanın yaşı, maruz kaldığı iskemik zedelenmenin derecesi, kafa içi basıncının süresi vb. faktörlere bağlı olarak değişebilir. Örneğin 3 cm çapında talamik yerleşimli bir AVM'nin 2. sene sonunda tamamen kapanma olasılığı % 92 iken, benzer başarı ilk verilere göre aynı geometrik ölçülerdeki kavernomalar için geçerli

değildir^{35,38}. Yada yaşlı bir hastanın bası altında kalmış, rezidüel 3 cm çapındaki akustik nörinomu komşuluğundaki fasiyal sinirin biyolojik duyarlılığı ile genç bir hastanın yeni saptanan, aynı geometrik özelliklere sahip akustik nörinomu komşuluğundaki fasiyal sinirin duyarlılığı farklıdır.

5. Doku Tanısının Olması yada Radyolojik Verilerin Doku Tanısına Gerek Kalmayacak Kadar Spesifik Olması^{5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}: Intrakranial yer kaplayan lezyonu olan her hastanın Gamma-Knife adayı olabilmesi için lezyonun histopatolojik yapısından ya patolojik inceleme (orijini saptanmamış metastazlar, kafa tabanı tümörleri) ya da radyolojik inceleme ile (AVM, akustik nörinom, meningiom gibi) emin olunmalıdır. Kliniğimizde özellikle metastaz multipl olabilecek lezyonlarda stereotaktik biyopsi öncelikle kullanılmaktadır. Kafa tabanı tümörlerinde ise cerrahi rezeksiyon temel amaç olduğundan doku tanısı cerrahi esnasında elde edilmektedir.

6. Tedavi Sonrası Latent Dönem^{21,22,29,37,40,43,57,70,86,90}: Gamma-Knife tedavisinin etkisini gösterebilmesi için her patoloji için değişen sürelerde latent döneme ihtiyaç duyulması düşünülmesi gereken bir diğer temel ilkedir. Gamma-Knife tedavisinde AVM'lerde başarı kriteri geç venöz fazda dahi boşaltıcı bir venin anjiyografi ile görüntülenememesidir. Tümör yapılarında ise başarı 'tümör kontrolü' olarak adlandırılır. Tümörün büyümesinin durması, küçülmesi, yada yok olması 'tümör kontrolü' kavramı içine girer. Latent dönem nedeniyle, biran önce çözülmesi gereken bası etkisine yol açmış bir tümör diğer faktörler uygun olsa da Gamma-Knife ile tedavi edilmemelidir. Örneğin akuadukt basısı yapan geometrik açıdan uygun bir metastatik lezyon, rezeksiyon yapılmadığı yada shunt takılmadığı sürece Gamma-Knife adayı değildir.

7. Diğer Tedavi Yöntemlerinin Olası Sonuçlarının ve Komplikasyonlarının Gamma-Knife Tedavisinin Olası Sonuçları ve Komplikasyonları ile Karşılaştırılması^{5,18,21,22,37,40,43,57,70,86,90}: Prognostik faktörler hastanın tedavisinin planlandığı kliniğin koşulları düşünülerek karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, gözönüne alınabilir morbidite ve mortalite ile söz konusu patolojinin rezeksiyonu mümkün görünüyorsa öncelikle cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Tüm GK kayıtlarının tutulduğu GK Society'nin verilerine göre 1996 Aralık ayına kadar GK tedavisi yapılan tüm hastalar göz önüne



Şekil 1: Pons yerleşimli, kanama ile prezante olmuş 9 yaşındaki bir hastanın AVM'si görülmektedir (a). Gamma-Knife tedavisi sonrası 2. Yılda, AVM total obliterasyonla tedavi edilmiştir (b). Bu hastanın AVM'si çevresel doz olarak 16 Gr kullanılarak tedavi edilmiştir.

alındığında elde edilen morbidite-mortalite sonuçları şöyledir:

a) GK'a bağlı geçici morbidite oranı % 3'ün altındadır. Bu grubu kontrol radyolojik incelemelerinde normal beyin dokusunda ödem artışı ve/veya kan-beyin bariyeri yıkımına bağlı radyolojik bulgular sergileyen hastalar oluştururlar. Bu radyolojik morbidite hastaların çoğunda subklinik olarak yada selim klinik bulgularla seyreder ve deksametazon kullanımı ile kafa içi basıncı kontrol altında tutulur. Sorun hastaların çoğunda GK tedavisinden sonraki 2-6 ay içerisinde başlar ve 1-3 ay içerisinde sonlanır.

b) GK'a bağlı kalıcı morbidite oranı % 1'in altındadır. Yukarıda sözü edilen radyolojik morbiditelerin ilerlemesi ve radyasyon nekrozuna gitmesi sonucunda yada (özellikle posterior fossa lezyonlarında) kitle etkisinin önlenememesi sonucunda görülür. Oluşan radyasyon zedelenmesinin yeri hastanın morbiditesinin düzeyini ve kalıcılığını belirler. Radyasyon nekrozunun saptanmasında PET, MR spektroskopisi, gibi yöntemler rutin MR kontrollerine ek bilgi sağlayabilirler. Radyasyon nekrozu sonrasında ilgili bölgede kistik yapı gelişebildiği bildirilmiştir. Bu kistik yapı genellikle ekspanzil gelişim göstermez.

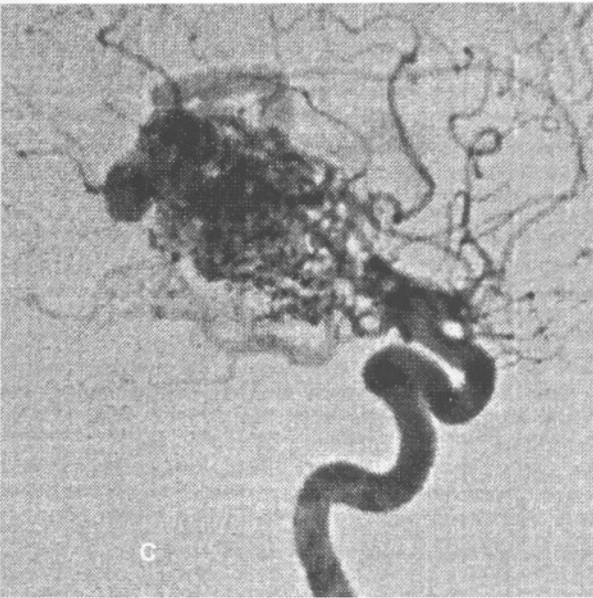
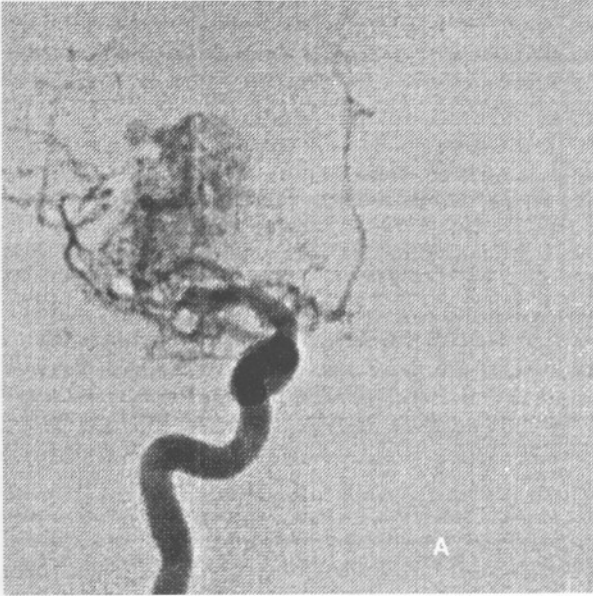
c) GK'a bağlı mortalite % 0.3'ün altındadır.

d) GK tedavisi sonrasında geliştiği saptanmış ve bu tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülen neoplazi 30 yılı aşan GK kullanımı süresince bildirilmemiştir^{85,86,87}.

Burada sözü edilen oranlar GK'ın genel komplikasyonlarına ait sonuçlardır. AVM'lerin latent dönemde görülen kanamaları yada akustik nörinomlarda görülen fasiyal sinir paralizileri gibi her patoloji grubuna özel olan komplikasyonlara GK'ın spesifik endikasyon alanları tartışılırken değinilecektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da yukarıdaki rakamların 1967'den günümüze kadar takip edilebilen tüm hasta grubundan elde edildiği ve günümüzde kritik dokuları daha etkin koruyabilmeyi sağlayan gelişmiş bilgisayar yazılımları ile yapılan nöroanatomik planlamalar kullanıldığından bu komplikasyonların daha aşağı çekilmiş olabileceğidir.

GAMMA-KNIFE TEDAVİSİNİN UYGULANDIĞI ALANLAR^{37,86}

- Damarsal Beyin Hastalıkları (Arteriovenöz Malformasyonlar):
- Selim Beyin Tümörleri; Meningiomlar, Hipofiz Adenomları, Kraniofarenjiomlar, Akustik Nörinomlar
- Habis Beyin Tümörleri; Beyin Metastazları, Glial Tümörler^{14,75}



Şekil 2: Spetzler Evre IV, kanama ile prezante olan AVM'nin Gamma-Knife öncesi A-P (a) ve lateral (c) anjiyografileri görülmektedir. Hastanın 2. yıl DSA kontrollerinde AVM'nin total oblitere olduğu izlenmektedir. Bu hastada çevresel doz olarak 22 Gr kullanılmıştır.

• Fonksiyonel Beyin Hastalıkları⁴⁵; Trigeminal Nevralji, Parkinson, Epilepsi^{6,17} gibi alanlarda gelecek vaadeden deneysel çalışmalar bulunmaktadır.

I. AVM'LERDE GAMMA KNIFE TEDAVİSİ

1,5,8,11,12,24,25,27,29,35,38,44,46,60,61,65,68,69,7074,80,81,83,84,89,92,93

(Şekil 1,2)

Günümüzde AVM tedavi yönetimi nöroşirürjiyenin liderliğindeki multidisipliner

oluşumlu 'AVM ekibi' tarafından yapılmalıdır. AVM tedavisinde temel ilke her hastanın özel durumuna göre yönlendirilmiş tedavi biçiminin multidisipliner yaklaşımla belirlenmesidir. AVM'li olgularda ana çizgileriyle seçilebilecek alternatifler şunlardır:

İzlem, Mikrocerrahi, Gamma-Knife, Embolizasyon ve mikrocerrahi, Embolizasyon ve Gamma-knife, Mikrocerrahi ve Gamma-Knife

Bu yaklaşımla Gamma Knife AVM tedavisinde seçeneklerden biri olarak her hastada değerlendirilmelidir. AVM olgularında Gamma Knife endikasyonunu belirlerken yukarıda sunulan genel ilkelere uyulmalıdır. Sözü edilen 7 temel ilkeden 4'üne ait AVM'ye özel noktalar aşağıda vurgulanmıştır:

1. Geometrik Uygunluk^{11,12,24,25,27,29,35,38,44,46,60,61,65,68,69,70,74,80,81,83,84,89,92,93}: AVM nidusu mikrocerrahide olduğu gibi Gamma Knife'da da tedavisi amaçlanan hedef patolojik dokudur⁹³. Nidusun ortalama boyutunun 35 mm'den daha küçük olması gerekmektedir. Bu sınırlama Spetzler-Martin sınıflamasına⁸⁰ göre evre III ve altındaki AVM'leri GK adayı yapmaktadır.

2. Nöroanatomik Uygunluk^{12,24,25,27,29,35,38,44,46,60,61,65,68,69,70,74,80,81,83,84,89,92}: a) AVM'nin yerleşim yerinin fizyolojik niteliği tedavi yönetimini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Spetzler-Martin evrelemesinde 'eloquent' (=klinik açıdan daha fazla taşıyan) olarak belirlenen beyin alanlarında yerleşim gösteren AVM'lerin mikrocerrahi ile eksizyonları yüksek morbidite-mortalite taşıdığından, 'eloquent' alanlarda yerleşim gösteren AVM'lerin tedavisinde geometrik uygunluk sağlanmışsa (Spetzler Evre III ve altı ise) Gamma Knife öncelikle düşünülen tedavi yöntemi olmalıdır.

b) Anjiyografik Özellikler: AVM besleyicisi üzerinde anevrizmanın olması latent dönemde AVM'nin kanama riskini arttırıcı bir faktör olduğu kesin olarak ispatlanmamakla birlikte varsayılmaktadır. Bu nedenle besleyicisi üzerinde anevrizma saptanan AVM'lerde öncelikle cerrahi eksizyon düşünülmeli, bu kabul edilebilir sınırlarda görünmüyorsa GK öncesinde yada hemen sonrasında anevrizmanın endovasküler yöntemle (=coil konulması) tedavisi seçeneği değerlendirilmelidir. AVM regresyonu ile besleyicisi üzerindeki anevrizmanın da kaybolduğu gösterilmiştir. AVM boşaltıcı sisteminde geniş venöz dilatasyonlarının olması da (besleyici üzerinde anevrizma bulunması kadar olmasa da latent dönemde kanamayı kolaylaştıran bir faktör olarak düşünülmelidir.

3. Biyolojik Özellikler^{12,24,25,27,29,35,38,44,46,60,61,65,68,69,70,74,80,81,83,84,89,92}: Daha önce kanamış AVM'de cerrahi rezeksiyon öncelikle düşünülmelidir. Eğer kanamış AVM'de GK'a karar verilmişse nidusun hematom resorbsiyonu sonrasında anjiyografi ile tam olarak görüntülenebilmesi gereklidir.

4. AVM'lerin GK ile tedavisinin diğer yöntemler ile karşılaştırılması^{12,24,25,27,29,35,38,44,46,60,61,65,68,69,70,74,80,81,83,84,89,92,93}: AVM'lerin GK ile tedavi başarısını ölçmek için kullanılan temel araştırma 2. yıl sonunda yapılan yeterli anjiyografik incelemidir. AVM'nin tedavi edildiğini söyleyebilmek için cerrahide olduğu gibi nidusun tamamen yok olması temel şarttır. Anjiyografide nidusu oblitere olmuş olsa bile erken fazda boşaltıcı bir venin görülmesi tedavi sonucunu subtotal olarak değerlendirmek için yeterlidir.

a) Komplikasyonlar: Steiner⁸¹ GK tedavisi sonrasında kanama oranını % 4.2 (%22 mortalite), GK'a bağlı normal dokuda görülen patolojik değişikliklerin oranını ise % 2.4 (%30-50 mortalite) olarak bildirmiştir.

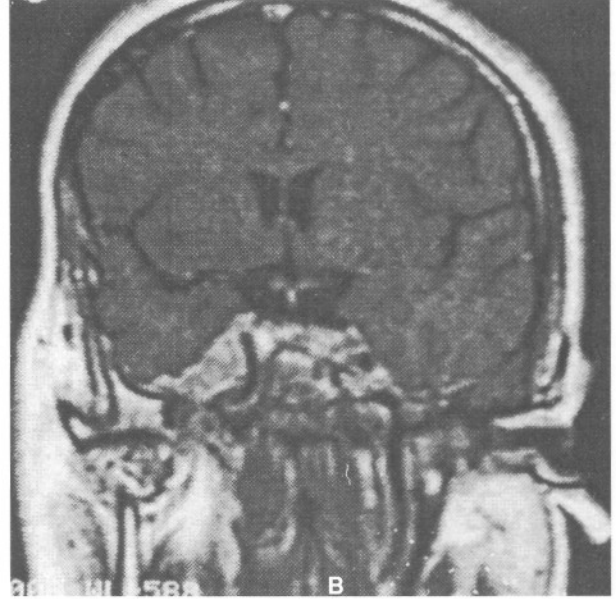
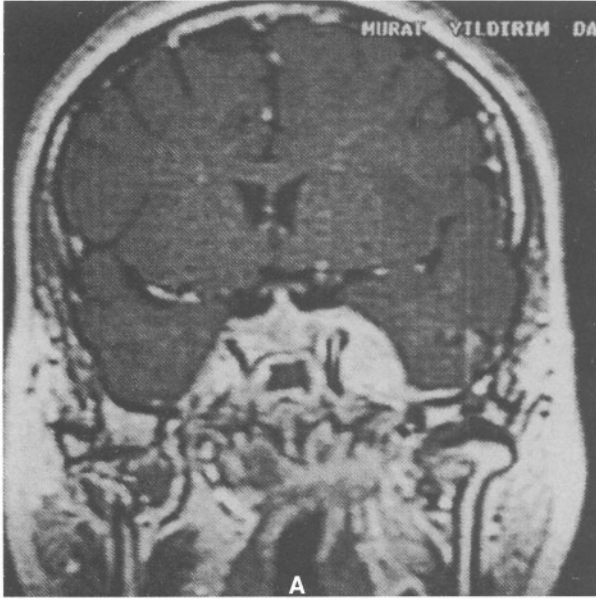
b) Latent Dönemde Kanamaya karşı GK'ın koruyucu etkisinin varlığı henüz istatistiksel anlamlılıkta ispatlanmamış olsa da, bu konuyla ilişkili bulgular latent dönemde kanama oranının her yıl için AVM'nin doğal seyrinde görülen % 4'lük kanama riskinden az olduğu izlenimi vermektedir. Örneğin GK ile 1995 yılında 2000'in üzerinde AVM tedavi etmiş Steiner'in⁸¹ serisinde 2. yıl sonunda subtotal oklüzyonu olduğu saptanan 89 hastanın ortalama 5.5 yıllık izleminde yeniden kanama görülmemiştir. Karolinska grubundan B. Karlsson²⁹ ise 1997 yılında yayınladığı 945/1319 hastanın retrospektif değerlendirmesinde latent dönemin 2. yılında rastlanan kanamaların oranında 1. yıla göre istatistiksel anlamlılıkta azalma olduğunu ortaya koymuştur (1. yıl, 2.8; 2. yıl, 0.6).

a) GK ile AVM tedavisinin başarısı: Tüm Spetzler evrelerindeki AVM'ler için 2. yıl sonunda aşağıdaki başarı sonuçları belirtilmiştir⁷⁰:

	Hasta Sayısı	Oran (%)	Dönem
Bunge	354	84	1984-1988
Forster	615	69	1985-1990
Lunsford	402	71	1987-1992
Steiner	600	84	1971-1986

Pittsburgh grubundan Pollock ve Lunsford'un⁶⁸ 1994 yılında sunduğu sonuçlara göre Spetzler Evre III ve altı için bu oran % 94'tür.

Sonuç olarak mikrocerrahinin yüksek risk taşıyabileceği lokalizasyon gösteren hastalarda, özellikle çapı 3.5 cm'den küçük olan AVM'lerde



Şekil 3: Sol kavernöz sinüse infiltrate meningioma nedeni ile 2 kez opere edilen ve nüksü saptanan hastaya Gamma-Knife tedavisi uygulanmıştır. Hastanın 1.sene kontrolünde Gamma-Knife uygulanan sol kavernöz sinüs meningiomunun küçüldüğü ancak daha önce infiltrasyon görülmemiş sağ kavernöz sinüsün tutulum gösterdiği saptandı. Sol kavernöz sinüs meningiomunun tedavisinde çevresel doz olarak 18 Gr kullanılmıştır.

Gamma-Knife tedavisi güvenilir, komplikasyon oranı düşük, başarı oranı yüksek bir tedavi modülüdür^{38,84}.

Gamma-Knife ve Embolizasyonun Birlikte Kullanılması^{12,25,27,29,61,92}

Mikrocerrahi yöntemleri ile rezeksiyonu yüksek risk taşıyan Spetzler Evre IV ve V AVM'lerin tedavisinde embolizasyon sonrasında GK'nın kullanımı giderek artan sayıda olguda kullanılmaktadır. Embolizasyon AVM tedavisinde GK yada cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmak yada mümkün kılmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Yalnız embolizasyon tedavisinin 2. yıl sonunda kalıcı oklüzyon sağlama oranı % 5-30 arasında değişmektedir^{25,27,29,61,92}. Bu nedenle embolizasyon kliniğimizde AVM tedavisinde tek başına kullanılmamaktadır.

GK'dan önce embolizasyon şu amaçlarla yapılmaktadır:

1. Hedef dokunun hacminin azaltılması
2. AVM'nin kompartmanlara ayrılmasının sağlanması
3. AVM ile birlikte olan anevrizmaların kapatılması

4. Klinik olan semptomatik 'steal'in tedavisi

1996 Yılında bildirilen iki önemli klinik araştırma AVM'yi GK için uygun anatomik konuma getirmek amacıyla kullanılan embolizasyon sonrası GK tedavisinin günümüzdeki durumu hakkında bilgi vermektedir. Embolizasyon alanında tecrübeli isimlerin de içinde bulunduğu Fransız grubun²⁷ çalışmasında 125 AVM olgusunun (% 90'ı Spetzler Evre IV ve V) 2.yıl sonuçları yayınlanmıştır. Yalnızca embolizasyon ile total oklüzyon sağlanan hasta oranı %11.2, embolizasyona bağlı mortalite %1.6, morbidite ise %12.8 olarak bildirilmiştir. GK veya LINAC kullanılarak yapılan ek tedavi ile sağlanan total oklüzyon oranı % 65 olarak bildirilmektedir, buna karşın embolizasyonun sebep olduğu morbidite ve mortaliteye yenileri eklenmediği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, cerrahi rezeksiyonun yüksek risk taşıdığı nidusu GK için büyük olan AVM'lerde embolizasyon, lezyonun nöroanatomik uygunluğunu sağlayabilmektedir^{25,27,29,61,92}.

II. NÖROONKOLOJİDE GAMMA KNIFE KULLANIMI

1970-1990 Yılları arasında AVM'ler GK ile tedavi edilen patolojiler içerisinde ana grubu oluşturmaktaydılar. Ancak 1990 sonrasında

nöroanatomik açıdan normal beyin dokusuyla sınırları belirgin intrakranial neoplaziler giderek daha fazla sıklıkla GK ile tedavi edilir duruma gelinmiştir^{37,86}. Endikasyonları belirlemede yukarıda sözü edilen temel 7 prensip ana hatlarıyla tüm intrakranial yer kaplayan lezyonlarda geçerlidir. Patoloji türüne özgü durumlar her grup içinde vurgulanacaktır.

MENİNGİOMLARIN TEDAVİSİNDE GAMMA KNIFE'İN KULLANIMI^{15,28,36,37,39,70,78,85,87} (Şekil 3)

Meningiomların temel tedavisi mikrocerrahi ile rezeksiyondur. GK tedavisi operasyon sonrası rezidüel meningeom komponentine yada nüks meningeomlara uygulanmalıdır^{15,28,36,37,39,70,78,85}. Bu genel ilkenin dışındaki GK ile tedavi endikasyonu konmuş meningeom olguları genel sağlık durumları cerrahiye uygun olmayan hastalar olmalıdır. Son yıllarda nörolojik defisiti olmayan, cerrahinin morbidite ve mortaliteye neden olabileceği meningeomlarda da primer tedavi yöntemi olarak GK kullanılabilmektedir. Venöz sinüslere komşu veya kafa kaidesinde yerleşimli meningeomlarda cerrahi tedavi sonucu ortaya çıkabilecek olan hasarlar hastaların daha sonraki yaşamlarında sorunlar yaratmaktadır. Gamma Knife tedavisi sonrası tümör kontrol oranı değişik serilerde % 100'e yakın oranlarda bildirilmektedir. Bu nedenle yukarıda bahsedilen yerleşimdeki olgulara GK primer tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Literatürdeki seriler incelendiğinde meningeomların GK ile tedavisinde prognozu olumlu yönde etkileyen en önemli kontrol edilebilir faktörün tedavinin MRI verileri ile yapılması gerekliliğidir. Örneğin 1993'te T. Rahn tarafından bildirilen en uzun süre takipli GK ile tedavi edilmiş meningeom serisinde (takipleri 3-153 ay arasında olan) 23 hastanın sonuçları sunulmuştur^{85,87}. 1990 Yılı öncesinde tedavi edilen hastalarda CT kullanılan 23 hastanın 12'sinde tümör boyutlarında azalma saptanmıştır. 8 hastada tümör boyutlarında değişiklik olmamış, 3 hastada ise tümör hacmi artmıştır. (Büyük çoğunluğu kavernoöz sinüs meningeomları olan bu olguların işlem öncesinde 20'sinin kranial sinir bulguları varken tedavi sonrasında 7 hastanın bulguları tamamen, 5'inin ise kısmi olarak düzeldiği rapor edilmiştir.)

MRI kullanımının rutin olarak yapıldığı ve ilk hastadan itibaren bilgisayar teknolojilerinden yararlanan 1990 sonrasında kurulmuş GK merkezlerinden biri olan "The Hospital of the Good

Samatarian", 1996'da tedavi ettikleri 48 hastanın %100'ünde tümörün ya küçüldüğünün yada büyümesinin önleildiğinin görüldüğünü (=tümör kontrolündeki başarı) bildirmişlerdir²⁸.

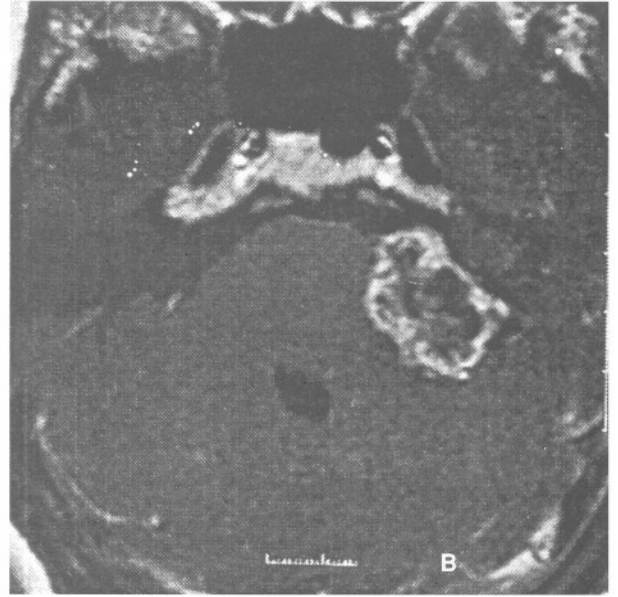
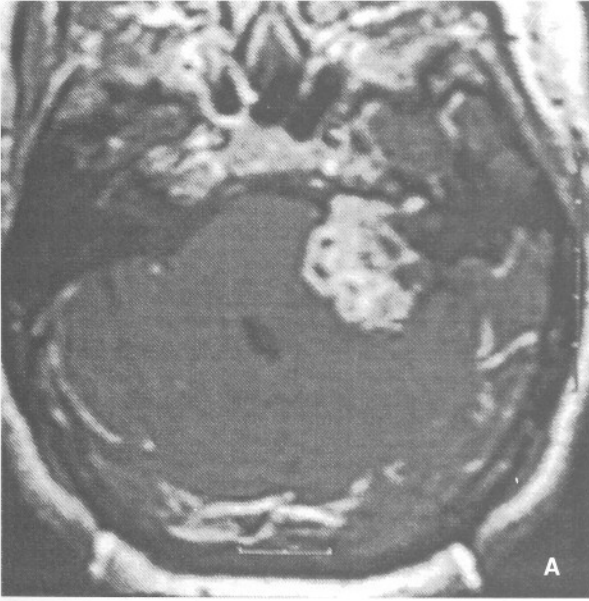
Sonuç olarak, GK için ideal meningeomun çapı 4 cm'den küçük, sınırları belirgin, kranial sinirlerle yeterli uzaklıkta olması gereklidir. Cerrahi rezeksiyon yalnızca tanıyı kesinleştirmez aynı zamanda meningeomu GK için daha uygun hale getirir^{15,28,36,37,39,70,78,85,87}.

GK ile tedavi edilen meningeomların büyük çoğunluğu daha önceden rezekte edilmeye çalışılmış kafa kaidesi meningeomlarıdır^{15,37,39,85}. Özellikle kavernoöz sinüse infiltrate meningeomlarda cerrahinin amacı hastanın yaşam kalitesini düşürmeden maksimum rezeksiyonu sağlamaktır. Bu ilkeye sadık kalındığında özellikle kranial sinirlerin ve ana damarların çevresinde rezidüel meningeom dokusunun kalması hastaların çoğunda kaçınılmazdır. Bu nedenle özellikle kafa tabanı yerleşimli meningeomlarda yada dural sinüslere infiltrate meningeomlarda yaşam kalitesini artırmayı amaçlayarak yapılan cerrahi girişimlerden sonra uygun nöroanatomik boyuta gelen meningeomun GK ile 'tümör kontrolü' oranları % 84'ün üzerindedir^{15,37,39,70,85}.

AKUSTİK NÖRİNOMLARIN (=VESTİBÜLER SCHWANNOM) TEDAVİSİNDE GAMMA KNIFE'İN KULLANIMI^{19,37,48,49,50,51,52,53,59,63,64,67,70,77,85,86} (Şekil 4)

Günümüzde vestibüler schwannomların (VS) tedavisinde başarı kriterleri mortalitenin olmaması yada büyük bir nörolojik defisit görülmemesi ile ölçülmemektedir. Başarı kriterleri fasyal sinir fonksiyonlarının intakt olarak korunabilmesi ve hatta (preoperatif dönemde varsa) günlük yaşamda kullanılabılır işitmenin korunmasıdır⁸⁵.

Radyolojik olarak tanısından emin olunan, belirgin kitle etkisi olmayan, en geniş boyutu 35 mm'den daha küçük, intrakanaliküler kısmı 1 cm'den daha az olan VS'lar GK tedavisi için uygundur^{37,48,49,50,51,52,53,59,63,64,67,70,77,85}. Bu özelliklere sahip bir VS yukarıda belirtilen GK endikasyonunu koyarken aranacak yedi ilkenin ilk altısını çoğunlukla yerine getirir. Bu nedenle bu özelliklere sahip her hastada yapılması gereken, yedinci ilkenin, yani 'diğer tedavi yöntemlerinin (VS için mikrocerrahi) olası sonuçlarının GK tedavisinin olası sonuçları ile karşılaştırılması' aşamasının her VS olgusunun ve



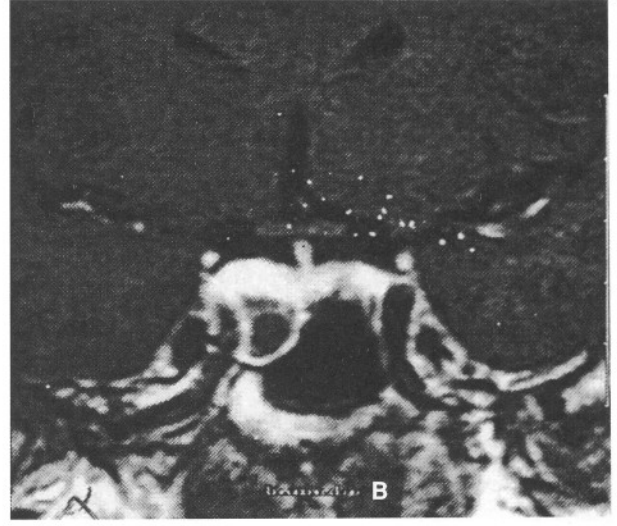
Şekil 4: Parsiyal işitme kaybı ile gelen 54 yaşındaki bayan hastanın vestibüler schwannomu Gamma-Knife ile tedavi edilmiş ve çevresel doz olarak 13 Gr kullanılmıştır. Schwannomda 6. ayda itibaren santral nekroz saptanmış ve birinci yılda belirgin küçülme görüntülenmiştir. Hastada önceden varolan işitme korunmuştur ve fasiyal sinire ait bir komplikasyonla karşılaşmamıştır.

hastaların %13'ünde rastlanmıştır⁷⁰. Bu üç önemli seride de mortalite yoktur. Bu sonuçlar, 35 mm'den küçük VS'lar için, önde gelen cerrahların sonuçları ile karşılaştırılabilir, hatta fasiyal sinirin ve işitmenin korunması konusunda üstün iyiliktir⁷⁰.

Pollock⁶⁷ ve ark. 1995 yılında aynı klinikte mikrocerrahi ve GK ile tedavi edilen benzer hacimlerdeki VS'ların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. 40 hastadan oluşan mikrocerrahi yöntemleri ile rezeke edilmiş grup ile 47 hastadan oluşan GK ile tedavi edilmiş grup karşılaştırılmışlardır. Tedavi öncesi yakınma ve tümör hacmi açısından her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Her iki grupta tümör büyümesi kontrolü %94 hastada sağlanmıştır. Tedavi sonrasında mevcut işitmenin korunma oranı mikrocerrahi grubunda %14, GK grubunda ise %75'dir. Bir aydan daha az sürede eski günlük yaşantısına dönen hasta oranı mikrocerrahi grubunda %30, GK grubunda ise %75'tir. Enfeksiyon, BOS fistülü, yara sorunu, başağrısı gibi işlem sonrası komplikasyonlar mikrocerrahi grubunda %38, GK grubunda ise %13 olarak saptanmıştır.

tedavinin planlandığı kliniğin kendine özgü koşullarında tartışılmasıdır.

GK ile ilk VS 1970 yılında tedavi edilmiştir⁸⁵. 1999 Haziran ayında GK ile tedavi edilmiş toplam VS sayısı 11.000'in üzerindedir. Steiner⁸⁵ (1995), Pollock⁶⁷ (1995) ve Noren'in⁶⁴ (1993) takibi en az iki sene olan toplam 423 hastada, tümör kontrolü (tümör boyutunda küçülme yada yok olma + tümör boyutlarında ilerlemenin görülmemesi) sağlananların oranı %92.5'dir⁷⁰. Bu hastaların %51'inde GK öncesi işitme seviyeleri korunmuş, geçici yada kalıcı fasiyal sinir bulgularına ise



Şekil 5: Bromokriptin kullanımına rağmen 800 ng/ml değerinin üzerinde prolaktin düzeyi ve buna bağlı semptomları olan bayan hasta cerrahi tedaviyi reddetmesi üzerine kliniğimize Gamma-Knife için refere edilmiş ve 22 Gr çevresel doz ile tedavi edilmiştir. Hastanın birinci yıl kontrolünde adenom dokusunda nekroz bulguları saptanmış ve prolaktin düzeyinde tedrici azalma belirlenmiştir. Halen hasta bromokriptin kullanmaktadır ancak prolaktin düzeyleri normal sınırlarına dönmüştür.

Sonuç olarak, VS olgularının tedavisinde gerekli hasta seçim ilkelerine uyulduğunda GK tedavisinin mikrocerrahi kadar etkin ve hatta işitmenin korunması, facial sinire ait komplikasyonların daha az görülmesi konularında daha üstün sonuçlar verdiği söylenebilir^{19,37,48,49,50,51,52,53,59,63,64,67,70,77,85,86}.

Nörofibromatozis Tip II olguları biyolojik açıdan mikrocerrahide olduğu gibi GK'da da farklılıklar gösterirler. Ancak GK'ın NF2'de de etkin olduğu Linskey⁵³ ve ark. tarafından nörinomların birini GK ile tedavi edip diğeri ile aralarındaki farkın gözlenmesine dayalı çalışmada gösterilmiştir. Tedavi edilen tarafda diğer nörinoma göre oluşan iyi yöndeki farklılık 1.4 yılda ortaya çıkmaktadır

PİTÜİTER ADENOMLARIN TEDAVİSİNDE GAMMA KNIFE'İN KULLANIMI^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91} (Şekil 5)

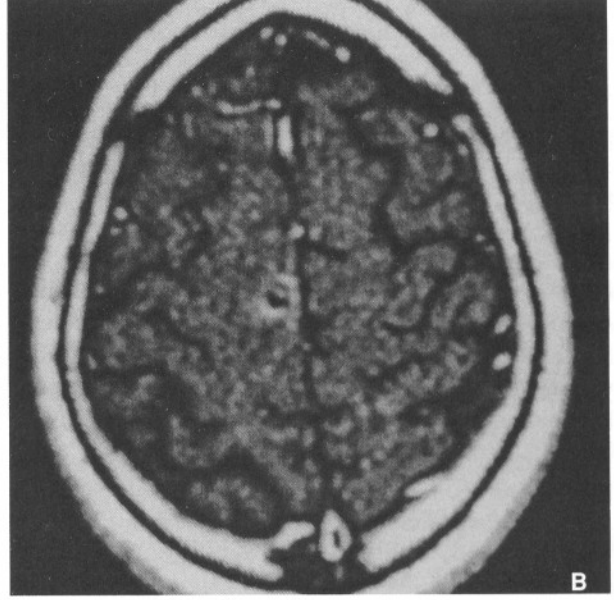
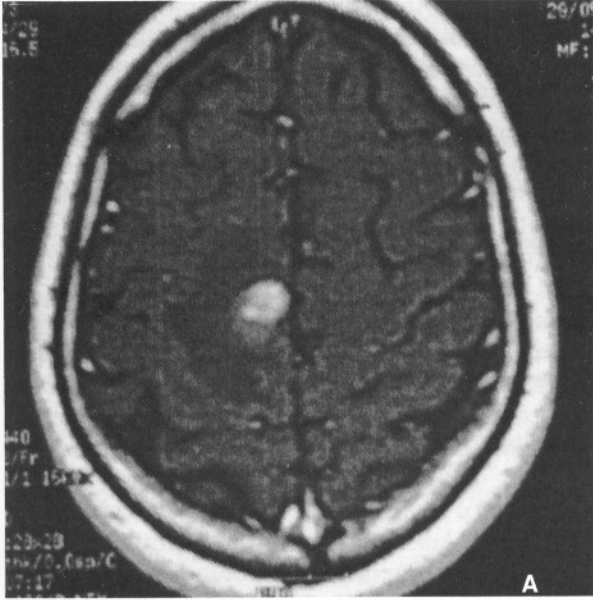
GK'ın pitüiter adenomların tedavisinde kullanılmaya başlanması 1990'lı yıllardan sonra MRI ve bilgisayar destekli nöroanatomik planlama sistemlerinin kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Günümüzde 10.600'ün üzerinde pitüiter adenom GK ile tedavi edilmiştir⁷⁰. Bu hastaların yaklaşık %75'i

bir yada daha fazla cerrahi işlem geçirmiş hastalardır⁷⁰. GK cerrahi tedavi tedaviye (ve prolaktinomalarda medikal tedaviye) yanıt alınamayan durumlarda anatomik progresyonu önlemek yada hormon üreten adenomlarda biyokimyasal tedaviyi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91}.

GK'ın genel endikasyon ilkeleri pitüiter adenomlar için gözden geçirilecek olursa günümüzde gelineen düzey çerçevesince şu sonuçlara ulaşılır:

1. Geometrik uygunluk^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91}: Pitüiter adenomlarda GK transsfenoidal yada transkranial cerrahi rezeksiyon sonrasında doku tanısı elde edildikten sonra kullanılır. Bu nedenle geometrik sınır olan 40 mm, olguların çoğunda uygun geometrik koşulu sağlar. Rezeksiyonun yeterli olmadığı rezidüel tümör genellikle kavernoöz sinüs içerisindeki kısımdır.

2. Nöroanatomik uygunluk^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91}: GK'ın pitüiter adenomlarda kullanımı kolay zedelenabilir anatomik yapıların yakın komşuluk göstermesinden kaynaklanır. Bu yapılar optik yapılar, kavernoöz sinüs içerisindeki kranial sinirler



Şekil 6: Motor korteks yerleşimli malign melanom metastazı olan 21 yaşındaki hasta çevresel 22 Gr kullanılarak Gamma-Knife ile tedavi edilmiş ve 3. ay kontrollerinde lezyonun gerilediği görülmüştür. Hasta bu son kontrolünden 3 ay sonra yeni oluşan multipl metastazları nedeniyle başka bir merkezde opere edilmiş ancak radyoterapi almakta iken kaybedilmiştir.

ve normal hipofiz dokusudur. GK'da mükemmel cerrahi planlama için adenomun kiazmadan 2-3 mm uzakta olması gereklidir. Kavernöz sinüs infiltrasyonu gösteren adenomlarda, anatomik olarak 6. kranial siniri saptamak zorluk arzeder.

ACTH salgılayan adenomlarda sıklıkla rastlanan nöroanatomik sorun MRI ile adenomun normal hipofiz dokusu içerisindeki sınırlarının tam olarak ortaya konulamamasıdır. Bu tür hastalarda biyokimyasal iyileşmeyi sağlamak amacıyla cerrahi sonrasında GK endikasyonu nöroanatomik açıdan yeterli normal-patolojik doku ayrımı olmadığı için konulmamalıdır. GK cerrahi bir yöntemdir ve ancak anatomik olarak sınırları belirli patolojilerde kullanılmalıdır.

3. Biyolojik Uygunluk^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91}: Her GK hastasında düşünülmesi gereken biyolojik faktörlerin dışında biyokimyasal tedavi amaçlanan hipofiz adenomlarında sekrete edilen hormonun niteliği ve düzeyi önem taşır. Örneğin cerrahi sonrasında biyokimyasal tedavi sağlanamaması durumunda, prolaktinomalar için bromokriptin (kullanım etkinliği ve kolaylığı nedeniyle) uygulanması gereken yöntem iken, GH sekrete eden adenomlarda medikal tedavinin uygulama zorluğu nedeni ile GK kullanımı öncelik kazanır. ACTH üreten adenomlar GH ve prolaktin üreten adenomlara göre GK'a daha geç yanıt verirler.

Ancak Cushing hastalığının mikrocerrahiye biyokimyasal yanıtının da genellikle yeterli olmaması GH'nin bu alanda göreceli olarak daha fazla kullanılmasına yol açmıştır.

4. Pitüiter Adenomların GK ile tedavisinin sonuçları^{13,23,26,47,70,71,72,85,86,91}: MRI kullanımı GK'ın pitüiter adenomlardaki yerini belirlediğinden burada yalnızca MRI kullanılarak yapılan serilerin sonuçları belirtilecektir. MRI öncesi dönemle sonrası dönem arasında anlamlı farklılık vardır.

Tüm hasta sonuçlarına bakıldığında 2 sene ve üzerinde takibi olan hastalarda %90 oranında tümör kontrolü sağlandığı belirtilmiştir. Hormon aktif tümörlerde biyokimyasal tedavi başarısı ise aynı dönem için %60 olarak belirtilmiştir.

Tamamı MRI ile yapılmış tek seride ortalama takip süresi 19 ay olan 26 hasta bildirilmiştir. Bu hastaların 22'sine an az bir kez cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır, 8'i ise radyoterapiye de yanıt vermemiş hastalardır. Bu hastaların 13'ünde tümör hacmi değişmemiş, 6'sında azalmış, 6'sında tümör yokolmuştur. Yalnızca bir hastada tümörde büyüme görülmüştür. İki hastada biyokimyasal iyileşme görülmediği için yeniden GK tedavisi uygulanmıştır.

Sonuç olarak, pitüiter adenomlarda GK tedavisi için şunlar özetlenebilir^{23,26,47,70,71,72,85,86}:

a) GK rezeksiyon sonrası rezidüel adenomun progresyonunu önlemek yada hormon aktif adenomlarda cerrahi sonrası sağlanamayan biyokimyasal tedavi için kullanılır.

b) Cerrahi sonrasında ulaşamayan-rezeke edilemeyen adenomun GK cerrahisi ile yok edilmesi en uygun ikinci adımdır. Daha önce ikinci adım olarak kullanılan fraksiyone radyoterapinin yeterli nöroanatomik selektivitesi olmadığından pitüiter yetmezlik, optik yapıların zedelenmesi gibi komplikasyonlar ve tedaviye yanıt vermeme oranları GK ile karşılaştırılamayacak kadar yüksektir.

c) GK sonrası biyokimyasal iyileşme 6-8 ayda başlar ve sağlanabilecek maksimum iyileşmenin görülmesi 3. yıla kadar uzayabilir.

d) MRI sonrası dönemde GK sonrası hipopitüiterizm rapor edilmemiştir. Mortalite yoktur, toplam komplikasyon oranı (radyolojik istenmeyen etkiler dahil) %5.5 olarak saptanmıştır.

METASTAZLARIN TEDAVİSİNDE GAMMA KNIFE KULLANIMI^{9,31,37,70,66,76,85} (Şekil 6)

Metastatik intrakranial lezyonlar genellikle çevre beyin dokusundan sınırlarının iyi ayırt edilebilmeleriyle karakterizedirler. Sayıları genellikle birden fazla olan bu tip lezyonların çoğu kez derin yerleşimli de olması cerrahi rezeksiyon yerine GK kullanımının daha uygun hale gelmesine sebep olmuştur^{37,85}.

Günümüzde GK'nın kullanım sahasının en çok arttığı nöroonkoloji alanı metastatik lezyonlardır ve 27.500'in üzerinde metastazın tedavisinde GK kullanılmıştır. Bir çok merkezde ilk yıllarda hasta sayısının büyük kısmını AVM'ler oluştururken, son yıllarda metastatik tümörler büyük bir ağırlık kazanmaya başlamıştır. Tüm hastalar gözönüne alındığında %85'lik tümör büyüme kontrolü %5'lik komplikasyon ile sağlanmıştır⁷⁰.

Metastatik lezyonlarda GK endikasyonu ilkeleri:

1. **Geometrik Uygunluk**^{31,37,70,66,76,85}: GK'nın kabul edilebilir (<%5) komplikasyon sınırları içinde uygulanabilirliği 40 mm'den daha küçük tümörler içindir.

2. **Sayısal Uygunluk**^{9,31,37,66,76,85}: Teknik açıdan

tedavi edilebilir lezyon sayısını metastazların birbirlerine olan uzaklıkları ve üç boyutlu plandaki geometrik ilişkileri belirler. Ancak genellikle 6 lezyonun üzerindeki metastazlar GK için uygun değildir.

3. **Nöroanatomik uygunluk**: Genel ilkeler dışında metastatik lezyonlara özgü gereklilikler yoktur.

4. **Biyolojik Uygunluk**: Hastanın radyoterapi almış olması dokunun GK sonrası komplikasyon riskini arttırabileceği için kullanılacak enerji miktarını, radyoterapi sonrasında geçen süre ve radyoterapide kullanılmış doz düşünülerek belirlemek gerekir.

5. **Doku tanısı**^{37,85}: İntrakranial metastatik lezyonun yada lezyonların primeri bilinmekte ise ve radyolojik bulgular metastaz ile uyumlu ise lezyonun kendisinden biyopsi almaya gerek duyulmaz. Ancak metastatik olduğu düşünülen GK'a uygun lezyonun yada lezyonların orijini bilinmiyor ise stereotaktik biyopsi alınmalıdır. Bilinen habis neoplastik odağı olan hastalarda ise eğer radyolojik bulgularda metastaz tanısında soru işareti doğurabilecek (örneğin soliter lezyonun abse ile ayrımı; multipl lezyonların toxoplazmozis ile ayrımı gibi) bulgular varsa yine stereotaktik biyopsi gereklidir.

6. **Tedavi Sonrası Latent Dönem**: Metastazlarda GK'nın etkinliği hakkında bilgiyi çoğunlukla 3. ayda yapılan MRI kontrolünde almaktayız.

7. **Sonuçlar**: Steiner⁸⁵, Morikawa⁷⁰, Flickinger⁷⁰, Fukuoka⁷⁰, Kihlström³¹, Rand⁷³, Somaza⁷⁹ ve Coffey'in⁹ toplam 644 hastasında tamamen kaybolan metastaz oranı %92'dir⁷⁰. Bu serilerde işleme bağlı mortalite yoktur ve ortalama yaşam süresi 8.4 aydır.

1995 yılında Pittsburgh grubunun yaptığı çalışma⁷⁶ sonrasında GK uygun olan hastalarda uygulanması gereken birinci adım tedavi yöntemi olmuştur. Buna göre GK dışında bir metodla (rezeksiyon dahil) tedavi edilen metastazların %52'si intrakranial metastatik lezyon(lar)a bağlı nedenlerle kaybedilirken, GK uygulanan hastalarda aynı oran %11'dir.

Kullanıma gireli 9 ay (Ocak 1997-Ekim 1997) olan Marmara Üniversitesi Gamma-Knife Ünitesinde edinilen tecrübenin rakamlara dökülebileceği tek grup, tedavinin sonuçları erken dönemde alınabildiği için metastatik hasta grubudur. Bu dönemde toplam

17 hasta metastatik odakları nedeniyle 18 ayrı GK tedavisine alınmıştır. Ortalama takip süresi her GK tedavisi için 4 aydır. Dört hasta nöroşirürji dışı sağlık sorunları nedeniyle kaybedilmişlerdir. GK uygulanan odaklar düşünüldüğünde bir uygulama dışında başarılı olunmuştur; malign melanom tanılı bu hastada önce motor korteks üzerinde bir metastaz saptanmış ve GK ile tedavi edilmiştir. Bu ilk lezyon tamamen yokolduktan sonra (ilk tedaviden 3 ay sonra) ikinci bir metastaz saptanmış ve aynı hasta bu kez yeni lezyon için yeniden tedaviye alınmıştır. Ancak ikinci işlemde bir ay sonra başka bir merkezde yapılan incelemelerinde metastazda (3.2 cm'den) 4.2 cm'ye büyüme görülmesi üzerine frontal yerleşimli lezyonun rezeke edildiği öğrenilmiştir.

Sonuçta, en büyüğü 4 cm ve sayıları 6'nın altında olan metastatik lezyonların tedavisinde GK düşünülmesi gereken ilk tedavi biçimi olmalıdır^{9,31,37,70,66,76,85}.

Özetle söylemek gerekirse GK, günümüz beyin cerrahisi pratiğinde yeri olan sınırları, etkinliği, endikasyon alanları ve komplikasyonları belirli, submilimetrik düzeyde anatomik selektivitesi olan, nöroşirürjikal bir tedavi yöntemidir^{37,85,70}.

Dünyanın 78., Türkiye'nin ilk Gamma-Knife merkezi olan Marmara Üniversitesi Hastanesi Gamma-Knife Ünitesi, 22 Ocak 1997 tarihinde hizmete girmiş ve 30 Ekim 1997'ye kadar toplam 76 hastaya işlem uygulanmıştır. Bu hastaların tanılara göre dağılımı şu şekilde oluşmuştur: AVM'ler 24 hasta (%31), metastazlar 18 işlem (17 hasta, %24), akustik nörinomlar 9 hasta (%9), meningiomlar 12 hasta (%16), pitüiter adenomlar 8 hasta (%10), diğer patolojiler 5 hasta (%6). Marmara Üniversitesi Nöroşirürji ABD, Gamma Knife Cerrahisi konusunda edindiği tecrübeyi bilimsel olarak sunmaya devam edecektir.

Yazışma adresi : Dr. Türker Kılıç
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul
Tel : 0.532 514 14 98
0.216 326 45 59
Fax: 0.216 327 5249

KAYNAKLAR

1. Altschuller E, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Gamma Knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. *Pediatr Neurosci* 1989;15:53-61.

2. Altschuller E, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Radiobiologic models for radiosurgery. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:61-77
3. Arndt J, Backlund EO, Larsson B, et al. Stereotactic irradiation of intracranial structures: physical and biological considerations. In: Szikla G, (ed). *Stereotactic cerebral irradiation*. New York: Elsevier, 1979:81-92.
4. Backlund EO. The history and development of radiosurgery. In: Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1979:81-92.
5. Backlund E. Stereotactic Radiosurgery in intracranial tumours and vascular malformations. In: Kravynbühl HA (ed). *Advances in technical standards in neurosurgery*. New York: Springer-Verlag 1979:3-37.
6. Barcia Salorio JL, Roldan P, Hernandez G, Lopez Gomez L. Radiosurgical treatment of epilepsy. *Appl Neurophysiol* 1985;48:400-403.
7. Berk HW, Agarwal SK. Physical aspects of radiosurgery with the gamma knife. In: Steiner L, Lindquist C, Forster D, Backlund EO, (eds). *Radiosurgery: baseline and trends*. New York: Raven Press, 1992:49-62.
8. Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:311-21.
9. Coffey RJ, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al. Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: methods and results in 24 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1287-95.
10. Coffey RJ, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery using the 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurg Clin North Am* 1990;1:933-954.
11. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:833-40.
12. Dawson RC III, Tarr RW, Hecht ST, et al. Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery : results after 1 and 2 years. *AJNR* 1990;11:857-64.
13. Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M. Long term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease: *Acta Endocrinol* 1986;112:310-314.
14. Dempsey P, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey R, Flicinger JC. The role of stereotactic radiosurgery in the treatment of glial tumors. In: Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1992:407-10.
15. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993;32(5):699-704, discussion 704-705.
16. Ehrlicke HH, Schad LR, Godemann L, et al. Use of magnetic resonance angiography for stereotactic planning. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:35-40.
17. Elomaa E. Focal irradiation of the brain: an alternative to temporal lobe resection in intractable focal epi-

- lepsy. *Med Hypotheses* 1980;6:501-503.
18. Flickinger JC. An integrated logistic formula and prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:879-85.
 19. Flickinger JG, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Radiosurgery of acoustic neurinomas. *Cancer* 1990;67:345-53.
 20. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Radiosurgery and brain tolerance. an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:19-26.
 21. Flickinger JG, Lunsford LD, Wu A, et al. Treatment planning for gamma knife radiosurgery with multiple isocenters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1495-501.
 22. Flickinger JG, Maitz AH, Kalend A, Lunsford LD, Wu A. Treatment volume shaping with selective beam blocking using the Leksell gamma unit. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:783-9.
 23. Flickinger JC, Nelson PB, Martinez AJ, Taylor FH, Deutsch M, Robinson AG. Radiotherapy of non-functional adenomas of the pituitary gland : results with long-term follow-up. *Cancer* 1989;63:2409-14.
 24. Forster DE. The Sheffield 'gamma knife' experience: results of arteriovenous malformations radiosurgery in 507 patients. In: Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1982:113-5.
 25. Fournier D, TerBrugge K, Rodesch G, et al. Revascularization of brain arteriovenous malformations after embolization with bucrylate. *Neuroradiology* 1990;32:497-501.
 26. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 1989;71:520-7.
 27. Gobin YP et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 85:19-28,1996
 28. Jacques DB, et al. Gamma knife surgery for benign meningiomas: a 5 years follow up. Abstract submitted for ASTRO meeting, 1996.
 29. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997;40:425-431.
 30. Kihlström L, Hindmarsh T, Lax I, Lippitz B, Mindus P, Lindquist C. Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy. *Neurosurgery* 1997;41:396-402.
 31. Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C, et al. Gamma knife surgery for cerebral metastasis. *Acta Neurochir(suppl)* 1991;52:87-89.
 32. Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, et al. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery* 1992;30:402-7.
 33. Kondziolka D, Lunsford LD, Altschuller EM, Martinez AJ, Wu A, Flickinger JC. Biological effects of stereotactic radiosurgery in the normal brain stem. In: Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1992:291-4.
 34. Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Pandalai S, Maitz A, Flickinger JC. Radiobiology of radiosurgery: part II. The rat C6 glioma model. *Neurosurgery* 1992;31:280-8.
 35. Kondziolka D, Lunsford LS, Coffey RJ, et al. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience. *Neurosurgery* 1990;27:892-900.
 36. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *J Neurosurg* 1991;74:552-9.
 37. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Current concepts in gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery Quarterly* New York: Raven Press 1993;3(4):253-271.
 38. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC. Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations. In: Alexander JLE III, Lunsford LD (ed): *Stereotactic Radiosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1993:136-146.
 39. Kondziolka D, Lunsford LD, Linskey M, Flickinger JC. Skull base radiosurgery. In: Alexander JLE, Lunsford LD (eds). *Stereotactic radiosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1993:175-188.
 40. Leksell L. Cerebral radiosurgery. *Acta Chir Scand* 1968;134:585-595.
 41. Leksell L. Stereotactic and radiosurgery: An operative system. 1971, Springfield, IL, Charles C Thomas, 1971.
 42. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-9.
 43. Leksell L, Larsson B, Anderson B. Lesions in the depth of the brain produced by a beam of high energy protons. *Acta Radiol* 1960;54:251-264.
 44. Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steine L. Radiosurgery for venous angiomas. *J Neurosurg* 1993;78:531-536.
 45. Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E. Functional neurosurgery-a future for the gamma knife. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57:72-81.
 46. Lindquist C, Steiner L. Stereotactic radiosurgical treatment of malformations of the brain. In: Lunsford LD, (ed). *Modern stereotactic neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff, 1988:491-505.
 47. Linfoot JA, Lawrence JH. Treatment of functioning pituitary tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, (eds). *Neurosurgery* Toronto: McGraw-Hill, 1985:1119-26.
 48. Linskey ME, Flickinger JC, Lunsford LD. Cranial nerve length predicts the risk of delayed facial and trigeminal neuropathies after acoustic tumor stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:227-233.
 49. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after

- stereotaxic radiosurgery. *AJNR* 1991;12:1165-75.
50. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for acoustic neuromas: early experience. *Neurosurgery* 1990;26:736-45.
 51. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic Radiosurgery for acoustic nerve sheath tumors. In Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1992;3:191-205.
 52. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:191-205.
 53. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC. Tumors control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 1992;31:829-39.
 54. Lunsford LD. Current worldwide role of gamma knife stereotactic radiosurgery. In: Lunsford LD, (ed). *Stereotactic radiosurgery update*. New York: Elsevier, 1992:32-5.
 55. Lunsford LD, Coffey RJ, Cojocaru T, et al. Image guided stereotactic surgery: a ten year evolutionary experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990;54/55:375-86.
 56. Lunsford LD, Flickinger JC, Coffey RJ. Stereotactic gamma knife radiosurgery: initial North American experience in 207 patients. *Arch Neurol* 1990;47:169-75.
 57. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery: current spectrum and results. *Clin Neurosurg* 1992;38:405-44.
 58. Lunsford LD, Flickinger JC, Lindler G, et al. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 Cobalt 60 source gamma knife. *Neurosurgery* 1989;24:151-9.
 59. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Radiosurgery as an alternative to microsurgery for the treatment of acoustic neurinomas. *Clin Neurosurg* 1992;38:619-34.
 60. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-24.
 61. Lundqvist C, Wikholm G, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: part II-aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery* 1996;39:460-469.
 62. McKenzie MR, Souhami L, Podgorsak EB, Oliver A, Carson JL, Villemure JG. Photon radiosurgery: a clinical review. *Can J Neurol Sci* 1992;19:212-21.
 63. Noren G, Greitz D, Hirsch A, et al. Gamma knife radiosurgery in acoustic neurinoma. In: Steiner L, Lindquist C, Forster D, Backlund EO, (eds). *Radiosurgery: baseline and trends*. New York: Raven Press, 1992:141-8.
 64. Noren G, Greitz D, Hirsch A, Lax I. Gamma knife surgery in acoustic tumors. *Acta Neurochir(suppl)* 1993;58:104-107.
 65. Ondra SL, Troupp H, George ED, et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assesment. *J Neurosurg* 1990;73:387-91.
 66. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494-500.
 67. Pollock BE, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: a comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. 1995;36(1).
 68. Pollock BE et al. Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for 'operable' aretriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994; Vol 35
 69. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery* 1996;38:318-324.
 70. Prasad D. Gamma Knife surgery, microsurgery, and modified linear accelerator surgery: a review of published results. *Clinical review*, 1995, September, 1-75
 71. Rahn T, Thoren M. Radiosurgery in pituitary adenomas. In: Landolt AM, Heitz PU, Zapf J, (eds). *Advances in the biosciences* (69). Oxford : Pergamon, 1988:451-3.
 72. Rahn T, Thoren M, Hall K, et al. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects. *Surg Neurol* 1980;14:85-92.
 73. Rand R, Jacques D, Melbye R, et al. Gamma knife radiosurgery in metastatic brain tumors. In: Koos WT, Richling B (eds). *International Symposium on stereotactic neuroradiosurgery*. Vienna 1992. Supplement to *Acta Neurochirurgica*, 1993.
 74. Ray B. Cerebral arteriovenous aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1941;73:614-648.
 75. Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. Epileptogenic cerebral low-grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* 1995;48:127-132.
 76. Rutigliano MJ, Lunsford et al. The cost effectiveness of stereotactic radiosurgery versus surgical resection in the treatment of solitary metastatic brain tumors. *Neurosurgery*, 1995, Vol 37,
 77. Samii M, Matthies C, Tatagiba M. Intracranial acoustic neurinomas. *Neurosurgery* 1991;28:189-99.
 78. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
 79. Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurg* 1993;79:661-666.
 80. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
 81. Steiner L. Treatment of arteriovenous malformations by radiosurgery. In: Wilson CB, Stein Bm, (eds). *Intracranial Arteriovenous malformations*. Baltimore: William&Wilkins, 1984:295-313.

82. Steiner L, Forster D, Leksell L, et al. Gamma thalamotomy in intractable pain. *Acta Neurochir (wien)* 1980;52:173-84.
83. Steiner L, Leksell L, Greitz T, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Acta Chir Scand* 1972;138:459-64.
84. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, et al. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
85. Steiner L, Prasad D, Lindquist C, Karlson B, Steiner M.:GK Surgery in vascular, neoplastic, and functional disorders of brain. In *Operative Neurosurgical Techniques* edited by Schmidek HH, Sweet WH, WB Saunders Company 1995, 667-694
86. Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Radiosurgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1992;19:19-102.
87. Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Meningiomas and gamma knife radiosurgery. In: Al-Mefty O 8ed). *Meningiomas*. New York: Raven Press, 1991:263-277.
88. Sturm V, Kober B, Hover KH, et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:279-82.
89. Szeifert GT, Kemeny AA, Timperley WR, Forster DMC. The potential of myofibroblasts in the obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery. *Neurosurgery* 1997;40:61-66.
90. Thompson BG, Coffey RJ, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery of small intracranial tumors: neuropathological correlation in three patients. *Surg Neurol* 1990;33:96-104.
91. Thoren M, Rahn T, Guo WY, Werner S. Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery* 1991;29:663-8.
92. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: part I-technique, morphology, and complications. *Neurosurgery* 1996;39:448-459.
93. Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, et al. Long term results of radiosurgery for arteriovenous malformations: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. *Surg Neurol* 1992;37:219-30.