



T.C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Yıldız YÜKSELEN GÜNEY

**VESTİBULER SCHWANNOMA TANISI İLE CYBERKNIFE®
STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VE STEREOTAKTİK
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN KLİNİK -
RADYOLOJİK VE TOKSİSİTE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PLAN DOZ DAĞILIMLARININ RAY-
TRACING VE MONTE CARLO ALGORİTMASI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gonca ALTINIŞIK İNAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2015



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. Yıldız YÜKSELEN GÜNEY

**VESTİBULER SCHWANNOMA TANISI İLE CYBERKNIFE®
STEREOTAKTİK RADYOCERRAHİ VE STEREOTAKTİK
RADYOTERAPİ UYGULANAN HASTALARIN KLİNİK -
RADYOLOJİK VE TOKSİSİTE SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PLAN DOZ DAĞILIMLARININ RAY-
TRACING VE MONTE CARLO ALGORİTMASI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gonca ALTINIŞIK İNAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yıldız YÜKSELEN GÜNEY

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilimsel çalışmada desteğini esirgemeyen; azmi, yeteneği ve çalışkanlığı ile asistanlık eğitimime, tezime ve hayatıma olan katkılarından dolayı öncelikle sayın hocam Prof. Dr. Yıldız Yükselen Güney'e,

Sayın Bektaş Kaya'ya ve deneyimleriyle ışık tutan sayın Yunus Nadi Özdamar'a, Başasistanlarım Dr. Ebru Karakaya ve Dr. Ayşen Dizman'a

Deneyimleriyle yanımda olan Dr. Muzaffer Altundağ, Dr. Bülent Küçükpilakçı ve tüm uzman hekimlerime

Birlikte asistanlık dönemini geçirdiğim için kendimi hep çok şanslı ve mutlu hissettiğim, desteklerini hiç esirgemeyen ve uzmanlıklarını alan tüm asistan arkadaşlarıma

Tezimde büyük katkısı olan Fiz. Müh. Ferat Kıran'a

Asistanlık dönemimin sonunda da olsa, birlikte çalışma şansını yakaladığım ve mutluluk duyduğum uzmanlarım Dr. Ebru Akkaş, Dr. Yasemin Adaş ve Dr. Ömer Yazıcı'ya

Hayatımdaki tüm başarıların dayanağı olan başta annem ve canım aileme

Sevgisiyle hep yanımda olan biricik eşim Osman'a ve hayat ışığım, göz nuru kızım Zeynep Cemre'ye teşekkürü bir borç bilirim.

*Ocak 2015, Ankara
Dr. Gonca ALTINIŞIK İNAN*

ÖZET

Dr. Gonca Altınışık İnan

Vestibuler Schwannoma Tanısı İle CyberKnife® Stereotaktik Radyocerrahi Ve Stereotaktik Radyoterapi Uygulanan Hastaların Klinik - Radyolojik Ve Toksikite Sonuçlarının Değerlendirilmesi ve Plan Doz Dağılımlarının Ray-Tracing ve Monte Carlo Algoritması ile Karşılaştırılması

Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015

Çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Haziran 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray, Sunnysvale) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri ve plan verileri kullanılarak yapılmıştır.

Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası lokal kontrol oranları, tedavi öncesi ve son kontrollerine ait işitme değerlendirmesi (Gardner-Robertson skalası), 7. kranial sinir motor fonksiyon değerlendirmesi (House-Brackmann skalası), 5. kranial sinir duyu değerlendirmesi, yakın hafıza skoru ve hasta plan verilerinin Monte Carlo algoritması ile değerlendirilmesi sonucu çıkan sonuçların karşılaştırılması yapılmıştır.

Lokal kontrol, radyolojik stabil veya regresif hastalık olarak tanımlandı ve tüm hastaların son kontrollerinde %100 olarak saptandı. GRS ve HB skoru tedavi öncesi değerleri tedavi sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p= 0,042$ ve $p= 0,046$). Bununla birlikte hastaları yakın hafıza kayıt fonksiyonları arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. GRS skorundaki değişimin kohlea mean doz 2 eşdeğeri, kohlea santral doz 2 eş değeri ve kohlea maksimum doz 2 eşdeğeri ile ilişkisi değerlendirilmiş ancak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. GRS ve HB skoru farkında yine komorbid hastalık varlığının ilişkisi gösterilememiştir.

Vestibuler schwannomlar radyoterapi planlamaları açısından hava, kemik ve doku geçişinin olduğu kafa tabanı bölgesinde yerleşim göstermektedirler. Doku dansite farkının olduğu akciğer gibi bölgelerde Monte Carlo ve Ray-Tracing algoritmalarıyla farklı sonuçlar alındığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak kafa tabanı yerleşimli tümörlerde de bu iki algoritma arasında fark olup olmadığı incelenmiş ve hastaların plan doz dağılımları karşılaştırılmıştır.

Karşılaştırma amacıyla hipokampus, kohlea, tüm beyin ve hedef volümlerin dozları her iki algoritmayla değerlendirilmiştir. Ölçümlerin farklılığı istatistiksel olarak coverage, reçetelenen izodoz, HI, total MU ve hedef maksimum değerlerinde anlamlı bulunmuştur. Ölçümlerin korelasyonu değerlendirildiğinde ise coverage, kohlea V_3 ve tüm beyin V_{10} değerlerinde farklılık saptanmıştır. Son olarak ölçümlerin uyum analizlerine bakılmış yine coverage, tüm beyin V_{10} ve kohlea V_3 ölçümlerinde uyum olmadığı saptanmıştır.

Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde lokal kontrol oranları literatürle benzerlik gösterirken trigeminal sinir toksisitesinin literatür değerlerine göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu anatomik bölgede bulunan tümörlerde Monte Carlo ölçümleri akciğer yerleşimli tümörlere kıyasla belirgin farklılık göstermemektedir; ancak daha geniş seriler ile çalışma yapılması gerekmektedir.

ABSTRACT

Dr. Gonca Altınışık İnan

Clinical, radiological and toxicity evaluation of vestibular schwannoma patients treated with Cyberknife® Stereotactic Radiosurgery-Radiotherapy and Comparison of Planned Dose Distributions Calculated By Monte Carlo And Ray-Trace Algorithms

MD Thesis, Ankara, 2015

The current study was done by means of clinical and radiological evaluations in addition to radiotherapy planning datasets of patients with vestibular schwannoma who treated with stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy using Cyberknife® (Accuray, Sunnywhale) between first between 01. June .2009 and 31.September.2014 in Dr. AY. Ankara Oncology Education and Research Hospital, Department of Radiotherapy.

The patients were assessed before and after radiotherapy retrospectively, for hearing capacity (via Gardner-Robertson Scale), motor function of cranial nerve 7. (via House-Brackmann scale), sensorial function of cranial nerve 5, close memory changings and also treatment planning datasets were compared with Monte Carlo algorithm after treatment.

Local control was defined as radiologically stable or regressive disease and achieved for all of the patients at the last control (% 100). Preradiotherapy mean values of GRS and HB scores were both statistically different from post radiotherapy mean values ($p=0,042$ and $p=0,046$, respectively). However, there was no significant changes of close memory functions of the patients before and after treatment. The effect of mean cochlea dose of 2 Gy equivalent, central cochlea dose of 2 Gy equivalent on GRS score difference was investigated but there was not any significant correlation. Similarly, none significant correlation was found between comorbid illness and both GRS, HB scores.

Vestibular schwannomas were located in the skull base region where the air, bone and tissue dansities are all available and these dansity differences between them have to be taken into account for radiotherapy planning. There are many studies reporting that Monte Carlo and Ray-Tracing algoritms can be created different results for regions including different tissue dansities like lung. Based on these studies, whether there are any differences between these two algoritms for skull base tumors were investigated and radiotherapy planning dose distributions were judged with the current study. For this purpose, hippocampus, cochlea, whole brain and target volume doses were evaluated with both algoritms and results were compared. The differences between values of coverage, isodose, HI, total MU and target maximum dose were found statistically significant .When the correlation of measurement tests were interpreted , coverage , cochlea V_3 and whole brain V_{10} values were statistically different between the two planning algoritms. Ultimately, corresponding analysis of measurements were investigated and there were none compliance for coverage, whole brain V_{10} and cochlea V_3 values between two planning algoritms.

When the study results were interpreted, while the local control results were found similar with the literature, trigeminal nerve toxicity values were higher than the reported results. For tumors which are located at this anatomical site, not any obvious differences were found with using MC algoritms, distinct from lung tumors. Further studies with larger series are expected.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. İşitme Yolları ve Limbik Sistem Anatomisi.....	12
2.1.1. İşitme Yolları	12
2.1.2. Cochlea	12
2.1.3. Ganglion Spirale Ve N. Cochlearis.....	13
2.1.4. İşitme İle İlgili İnen Yollar	16
2.1.5. Hipokampus ve Limbik Sistem.....	16
2.2. Vestibuler Schwannom Epidemiyoloji.....	19
2.3. Vestibuler Schwannom Patogenez ve Risk Faktörleri	19
2.4. Vestibuler Schwannom Histopatoloji.....	20
2.5. Vestibuler Schwannom Klinik	21
2.6. Vestibuler Schwannom Tanı	22
2.6.1 Fizik Muayne	22
2.6.2. Odyometri	22
2.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	23
2.7 Tedavi	24
2.7.1. Gözlem.....	24
2.7.2 Cerrahi	24
2.7.3. Stereotaktik Radyocerrahi.....	27
2.7.4. Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi.....	28
2.8. Monte Carlo Simülasyon Metodu ve Radyoterapide kullanımı	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1 Hastalar.....	30

3.2. Yöntem	30
3.2.1 Hastaların Değerlendirilmesi ve Tetkikleri.....	30
3.2.2 Hedef Volüm Tanımlamaları, Doz Şeması ve Hedef Volüm / Kritik Organ Konturlamaları	30
3.2.3. Radyoterapi Fizik Planlamalarının Yapılması	32
3.3. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Hasta Özellikleri.....	35
4.2 Yanıt Değerlendirme	38
4.3. Toksikite Sonuçları	39
4.4. Doz dağılımlarının karşılaştırılması	43
5. TARTIŞMA	53
5.1. Hastalık kontrolü	53
5.2. Toksikite	55
5.2.1 İşitmenin Korunması.....	55
5.2.2 Fasial Sinir Korunması	57
5.2.3 Trigeminal Sinir Korunması	57
5.2.4 Doz Dağılımlarının Monte Carlo ve Ray-Tracing Algoritmalarıyla Karşılaştırılması	58
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Vestibuler Schwannom patoloji	21
Şekil 3.2.	Füzyon görüntüleri ve hedef volüm kontrolaması	31
Şekil 3.3.	Hipokampus Kontrolama RTOG 0933 Atlası.....	32
Şekil 3.4	Tek fraksiyon tedavi alan hastanın plan görüntüsü.....	33
Şekil 3.5.	Üç fraksiyonda tedavi uygulanan hastanın plan görüntüsü.....	33
Şekil 4.6.	Klinik yanıtı göre hasta sayılarının dağılımı	38
Şekil 4.7.	Radyolojik yanıtı göre hasta sayılarının dağılımı.....	39
Şekil 4.8.	GRS' ye göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası dağılımları.....	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Serebellopontin köşe tümörlerinin ayırıcı tanısı.....	23
Tablo 4.2.	Olguların demografik ve klinik özellikleri	35
Tablo 4.3.	Koos klasifikasyonu (86).....	36
Tablo 4.4.	GTV, PTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	36
Tablo 4.5.	Tedavi öncesi GRS ve HB skor ile GTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	37
Tablo 4.6.	Kohlea ve akustik kanal ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	37
Tablo 4.7.	Gardner-Robertson skalası	39
Tablo 4.8.	Tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS’de değişim ile kohlea doz ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	40
Tablo 4.9.	Tedavi öncesi ve sonrası GRS ve HB skorundaki değişim ile akustik kanal maksimum 2 eşdeğer dozu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	41
Tablo 4.10	House-Brackmann fasial sinir paralizi derecelendirme sistemi	41
Tablo 4.11.	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası GRS, HB ve yakın hafıza puanları ve kullanılabilir işitme durumunda değişiklik.....	42
Tablo 4.12.	Komorbid hastalık varlığına göre tedavi öncesi GRS, HB ve yakın hafıza puanları ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS, HB ve yakın hafıza puanlarındaki değişimlerin incelenmesi	42
Tablo 4.13.	Tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS, HB ve Yakın hafıza test puanlarındaki değişim ile GTV, PTV, Koos klasifikasyonu ve maksimum tm çapı ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	43
Tablo 4.14.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan klinik ölçümler	44
Tablo 4.15.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	45
Tablo 4.16.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan klinik ölçümlerin güvenilirlik (uyum analizi sonuçları) düzeyleri	46

Tablo 4.17.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle GTV arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	47
Tablo 4.18.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle PTV düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	48
Tablo 4.19.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle koos klasifikasyonu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	49
Tablo 4.20.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle maksimum tümör çapı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	50
Tablo 4.21.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerin farkı ile GTV ve PTV düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	51
Tablo 4.22.	Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritması ile yapılan ölçümlerin farkı ile koos klasifikasyonu ve maksimum tümör boyutu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vestibuler schwannomlar (VS), vestibulokohlear sinirin (8. Kranial çift) kılıfını oluşturan schwann hücrelerinden gelişen iyi huylu, yavaş büyüme eğiliminde olan kranial sinirlerin en sık rastlanan tümörlerdir. En sık izlenen semptom tek taraflı işitme kaybıdır. İşitme kaybı yanısıra vertigo, tinnitus, 7. ve 5. kranial sinir defisiti, obstruktif hidrosefali bulguları ile de hastalar kliniğe başvurabilirler. Tahmini görülme sıklığı 1976 yılında bir milyon insanda 5 tümör olarak rapor edilmişken bu sayı 2001 yılında 1 milyonda 20 tümöre kadar yükselmiştir(1). Yaş dağılımı 4.-6. dekadlarda yüksek olmakla birlikte genç erişkinlerde de görülebilmektedir.

Patogenezinde bilinen bir etken olmamakla birlikte nörofibromatozis tip II (NF-II) vakalarında ya da 1. derece akrabasında NF-II olan hastalarda bilateral vestibuler schwannom izlenebilmektedir. Tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oldukça önemlidir ve %100'e yakın doğruluk sağlamaktadır.

Tedavi seçimi; tümör boyutu ve yerleşimine, tümör büyüme hızına, nörolojik defisit derecesine, cerrahi risk değerlendirmesine ve hasta seçimine göre değişkenlik göstermektedir.

Hastaların tedavisinde gözlem, cerrahi rezeksiyon - mikrocerrahi, fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) ve stereotaktik radyocerrahi (SRC) uygulanabilmektedir. Vestibuler schwannomların her zaman büyüme eğiliminde olmadıkları bilinmektedir. Büyüme eğiliminde olmaları durumunda da yıllık 1,2-1,9 mm gibi oldukça düşük bir büyüme hızında oldukları raporlanmıştır (2). Ayrıca bu tümörlerin herhangi bir müdahale olmadan regrese olduklarını rapor eden çalışmalar da mevcuttur (3,4,5). Bu nedenlerden dolayı yaşlı, asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalarda yıllık seri MRG ile gözlem yapılması yaygın hasta yaklaşımı önerisidir (1,6,7,8,9,10).

Gözlem önemli bir hasta yaklaşımı olmakla birlikte vestibuler schwannomda progresyon sonrası tedavi seçeneklerinin azalması ihtimali ve progresyon olmasa bile işitme kaybına neden olabilmeleri nedeniyle de hastalar diğer tedavi seçenekleri açısından da oldukça dikkatli şekilde değerlendirilmelidirler (7).

Cerrahi yaklaşımlar arasında retrosigmoid/suboksipital yaklaşım, translabirint yaklaşım, middle fossa yaklaşımı ve parsiyel rezeksiyon yaklaşımları bulunmaktadır. Postoperatif izlenebilecek komplikasyonlar çoğunlukla seçilen cerrahi yaklaşım ile ilişkilidir (16). Cerrahi tedavi sonrası hastalarda fasial sinir disfonksiyonu, işitme kaybı,

persistan başağrısı, halsizlik, ataksi, denge problemi ve ağrı gibi postoperatif komplikasyonlar izlenebilmektedir (16).

Leksell tarafından 1971 yılında GammaKnife ile vestibuler schwannom radyocerrahi serisini yayımlanmasından sonra radyocerrahi de vestibuler schwannom tedavisinde yerini almıştır (11).

Farklı radyoterapi yöntemlerinin karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalar tek merkezli çalışmalar olmakla birlikte hepsinde %91-100'lere varan kontrol sonuçları verilmektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda kranial sinir fonksiyonlarının korunması % 95'lere varmaktadır. Bununla birlikte hasta seçimindeki biaslar, hasta verilerinin değerlendirilmesindeki farklılıklar ve takip sürelerinin farklı olması farklı radyoterapi yöntemlerinin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Yüksek dozların verildiği ve oldukça hızlı doz düşüşünün sağlandığı stereotaktik radyoterapi ve radyocerrahi uygulamalarında doğru doz hesaplamaları büyük önem taşımaktadır. Orijinal olarak bütün CyberKnife® planlama sistemleri Ray-Tracing algoritmasını kullanmaktadır. Monte-Carlo algoritmasının CyberKnife® planlamalarında kullanılması 2012 yılında başlanmıştır. Bununla birlikte son yıllarda planlama sistemleri için geliştirilen Monte-Carlo algoritmasının Ray-Tracing algoritmasına göre daha yüksek doğrulukla çalıştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (12,13,14). Bu çalışmaların büyük çoğunluğu doku dansitesinde farklılığa bağlı olarak büyük doz değişikliklerinin ortaya çıktığı akciğer tümörleriyle yapılmakla birlikte; yine hava, beyin ve kemik doku geçişlerinin olduğu kafa tabanı tümörleriyle yapılan çalışmalar azdır (14).

Bu çalışmanın birincil amacı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran vestibuler schwannom tanılı hastaların CyberKnife® ile uygulanan stereotaktik radyoterpi ve stereotaktik radyocerrahi sonrası tedavi sonuçlarının ve yan etkilerinin belirlenmesi ve ikincil olarak aynı hastaların tedavi planlarındaki doz dağılımlarının Ray-Tracing ve Monte-Carlo algoritmalarıyla hesaplanması sonucu fark olup olmadığının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İşitme Yolları ve Limbik Sistem Anatomisi

2.1.1.İşitme Yolları

Özel somatik afferent (SSA) duyulardan olan işitme duyusu ile ilgili sinir, n. Vestibulocochlearis'tir. Bu sinir, meatus acusticus internus'tan geçerek cavitas cranii'ye girer. Vestibulocochlear sinir daha sonra angulus pontoserebellaris'ten geçer ve sulcus bulbopontinus'tan girerek beyin sakına ulaşır. Bu sinirin n.vestibularis kısmı denge, n. cochlearis kısmı işitme ile ilgilidir.

2.1.2.Cochlea

İşitme ile ilgili olan ve iç kulağın bir kısmını oluşturan cochlea, modiolus cochlea isimli kemik eksenin etrafında iki buçuk kere dönen spiral şeklinde bir yapıdır. Cochlea, Yunanca'da sümüklü böceğin spiral şekilli kabuğuna verilen isim olan 'koclias' kelimesinden gelmektedir. Cochlea'nın iç kısmı, membrana vestibularis (Reissner membranı) ve lamina basilaris (membrana basilaris) aracılığı ile scala vestibuli, scala tympani ve ductus cochlearis adı verilen üç boşluğa ayrılır. Scala vestibuli ve scala tympani içerisinde perilympha, ductus cochlearis içerisinde ise endolympa adı verilen sıvı bulunur. Scala vestibuli ve scala tympani cochlea'nın üst kısmında helicotrema isimli bir delik aracılığıyla birbirleri ile bağlantılıdır. Scala vestibuli'nin tabanında bulunan ve fenestra vestibuli (oval window) adı verilen açıklık ise membranla kaplıdır.

Dış kulağa gelen ses dalgaları önce membrana tympanica'nın ve dolayısıyla ossicula auditus (ossicula auditoria)'un mekanik titreşimine neden olur. Ossicula auditus, membrana tympanica aracılığıyla alınan ses titreşimlerini amplifiye eder ve basis stapedis aracılığı ile fenestra vestibuli'ye iletilir. Ossicula auditus'un değişik patolojilere bağlı olarak, hareket edememeleri durumunda fenestra vestibuliye ulaşan ses dalgaları normal iletimin ancak %3 ü kadardır. Bu durum ossicula auditusun ses dalgalarını amplifikasyonunda önemini ortaya koyar. Yüksek volümlü ses dalgaları orta kulaktaki m. tensor tympani ve m. stapedius'un kontraksiyonuna sebep olur. Bu kasların kontraksiyonu, membrana tympanica ve ossicula auditus'un titreşimlerini azaltır ve yüksek volümlü seslere karşı bir koruma mekanizması oluşturur.

Basis stapedis, ses dalgalarının oluşturduğu kinetik enerjiyi fenestra vestibuli aracılığı ile scala vestibuli'de bulunan perilympha'ya iletir. Basis stapedisin perilympha'yı harekete geçirmesi, fenestra cochlea'yı örten membranda da eşit miktarda ancak ters yönde bir harekete sebep olur. Böylece ossicula auditus'tan gelen mekanik titreşim sıvı dalgalanmasına dönüşür. Scala vestibuli ve scala tympani birbirlerine helicotrema aracılığı ile bağlandığı için scala tympani'de bulunan perilympha da harekete geçer. Bu hareket Membrana basilaris'in üzerinde yerleşmiş üç sıra dış tüylü hücre (outer hair cell) ve bir sıra iç tüylü hücreyi (inner hair cell) harekete geçirir. Corti organını (organum spirale) oluşturan bu hücrelerin apikal kısımlarında stereocilia'ları vardır. Dış tüylü hücrelerin stereocilia'larının uç kısımları membrana tectorialis içerisine gömülmüş durumdadır; iç tüylü hücrelerdeki stereocilia'ların uç kısımları ise membrana tectorialis'in hemen altında ve endolympha içerisinde serbest olarak bulunur. Scala tympani'deki perilympha'nın dalgalanması membrana basilaris'in hareketine, bu da tüylü hücrelerin stereocilia'larının hareketine sebep olur. Tüylü hücrelerdeki stereocilia'ların hareketi bu hücrelerdeki membran potansiyeli değişikliğine ve sonuçta bazal kısımlarından transmitter salgılanmasına yol açar.

2.1.3. Ganglion Spirale Ve N. Cochlearis

İşitme ile ilgili, birinci nöronların hücre gövdeleri modiolus cochleae'da bulunan ganglion spirale cochleae'dadır. Ganglion spirale cochleae'daki bipolar nöronların periferik uzantıları, tüylü hücrelerin bazal kısımları ile sinaps yaparlar. Tüylü hücrelerin bazal kısımlarından salgılanan transmitter madde, bipolar nöronların periferik uçlarında impuls oluşumuna yol açar. Ganglion spirale cochleae'daki bipolar nöronların santral uzantıları n. cochlearis'i oluşturur. N. cochlearis, n. vestibularis ile birlikte meatus acusticus internus'tan geçerek beyin sakına ulaşır. N. cochlearis, ponsun alt seviyelerinde bulunan nucleus cochlearis anterior ve nucleus cochlearis posterior'daki ikinci nöronlar ile sinaps yaparak sonlanır.

Nuclei cochleares'teki ikinci nöronlardan başlayan lifler stria cochlearis anterior (ventral acoustic stria), stria cochlearis intermedia (intermediate acoustic stria) ve stria cochlearis posterior (dorsal acoustic stria) isimli üç ayrı yol oluşturdular. Bu yollar içerisindeki lifler, direkt olarak veya beyin sakındaki işitme yolları ile ilgili nucleus'larda sinaps yaptıktan sonra lemniscus lateralis'e katılır. Lemniscus lateralis, beyin sakındaki

işitme ile ilgili nucleus'lardan başlayan ve colliculus inferior'a kadar uzanan aksonların oluşturduğu yoldur. Lemniscus lateralis'lere aynı taraftaki nucleus cochlearis'lerden direkt olarak lif gelmediği kabul edilmektedir.

Nuclei cochleares ile colliculus inferior arasında işitme yolları ile ilgili üç ara nucleus bulunmaktadır. Bu nucleus'lar nucleus olivaris superior, nuclei corporis trapezoidei ve nuclei lemniscilateralis'tir. Bunlardan nucleus olivaris superior'un nucleus olivaris superior lateralis, nucleus olivaris superior medialis ve nuclei periolivares olmak üzere 3 ayrı kısmı vardır. Nuclei corporis trapezoidei'nin nucleus anterior corporis trapezoidei, nucleus lateralis corporis trapezoidei ve nucleus medialis corporis trapezoidei olmak üzere 3 alt grubu vardır. Nuclei lemnisci lateralis de nucleus posterior lemnisci lateralis, nucleus intermedius lemnisci lateralis ve nucleus anterior lemnisci lateralis adı verilen üç alt gruptan oluşmuştur.

Stria cochlearis anterior, intermedia ve posterior'u oluşturan aksonları bir kısmı direkt olarak karşı tarafa geçerek kontralateral lemniscus lateralis'e bir kısmı ipsilateral veya kontralateral nucleus olivaris superior ve/veya nuclei corporis trapezoidei'de sinaps yaptıktan sonra kontralateral lemniscus lateralis'e ve az bir kısmı aynı taraftaki nucleus olivaris superior'da sinaps yaptıktan sonra ipsilateral lemniscus lateralis'e katılarak yukarıya doğru yükselir. Stria cochlearis anterior, intermedia ve posterior içerisindeki liflerin bir kısmı retiküler nucleus'larda sonlanır.

Lemniscus lateralis içerisinde yükselen liflerin bir kısmı ipsilateral nuclei lemnisci lateralis'te, bir kısmı da bu seviyede karşı tarafa geçerek kontralateral nuclei lemnisci lateralis 'te sinaps yapar. Liflerin bir kısmı da burada sinaps yapmadan yükselir. Lemniscus lateralis'te yükselen liflerin büyük bir bölümü colliculus inferior'un nucleus centralis'indeki nöronlar ile sinaps yapar; bir kısmı ise burada sinaps yapmadan brachium colliculi inferioris aracılığı ile corpus geniculatum mediale'ye gider. Lemniscus lateralis içerisindeki aksonların bir kısmı colliculus inferior seviyesinde karşıya geçerek kontralateral kollikulus inferior'da sinaps yapar. Brachium colliculi inferioris aracılığı ile corpus geniculatum mediale ye gelen aksonların tümü burada sinaps yapar. Corpus geniculatum mediale'den başlayan ve gyri temporales transversi (Heschl's transverse convolutions- Brodmann'ın 41 ve 42 numaralı sahaları)'deki işitme merkezine giden lifler tractus geniculotemporalis (tractus geniculocorticalis-radiatio acustica)'i oluşturur.

Tractus geniculotemporalis, işitme merkezine capsula interna'nın pars sublentiformis'inden geçerek ulaşır.

Stria cochlearis anterior, nucleus cochlearis anterior'dan başlar; içerisindeki liflerin bir kısmı lemniscus medialis'in içerisinde, bir kısmı ise ön tarafından karşıya geçer. Her iki taraftan gelen lifler corpus trapezoideum'u oluşturur. Nucleus cochlearis anterior'dan başlayan ve ipsilateral nucleus olivaris superior ve/veya nuclei corporis trapezoidei'de sinaps yapan aksonların büyük bir kısmı karşı tarafa geçer; küçük bir kısmı ise çapraz yapmadan ipsilateral lemniscus laterali'e katılır. Karşı tarafa geçen aksonların bir kısmı kontralateral nucleus olivaris superior ve/veya nuclei corporis trapezoidei'de sinaps yaptıktan sonra, bir kısmı da direkt olarak lemniscus lateralis'e katılır.

Stria cochlearis posterioru oluşturan lifler, nucleus cochlearis posteriordan başlar ve pedunculus cerebellaris inferior'un medial tarafından geçerek pons'un tegmentum kısmının dorsalinde karşı tarafa geçer. Karşı tarafa geçen liflerin küçük bir kısmı nucleus olivaris superior'da sinaps yapar; geriye kalan ve çoğunluğu oluşturan lifler ise lemniscus lateralis'e katılır.

Stria cochlearis intermedia'yı oluşturan lifler, nucleus cochlearis anterior'un pars posterior'undan başlar ve nucleus cochlearis posterior'un içinden ve pedunculus cerebellaris inferior'un çevresinden geçerek tegmentum'a girer. Bu liflerin bir kısmı ipsilateral veya kontralateral nuclei periolivares'teki nöronlarla sinaps yapar; bir kısmı ise direkt olarak karşı tarafa geçerek lemniscus lateralis'e katılır.

İşitme ile ilgili sistemin bütün bölümlerinde tonotopik lokalizasyon vardır. Membrana basilaris, cochlea'nın bazal kısımları yüksek frekanslı seslere karşı, apikal kısım ise düşük frekanslı seslere karşı hassastır. Cochlea'nın bazal kısımlarından gelen lifler nuclei cochlears'in derin bölgelerinde, apikal kısmından gelen lifler ise yüzeyel bölgelerinde sonlanır. Benzer şekilde tonotopik bir lokalizasyon işitme ile ilgili diğer nucleus'larda ve cerebral cortex'teki işitme merkezinde de vardır.

Nucleus olivaris superior medialis, her iki kulaktan gelen seslerin zaman farklılığına, nucleus olivaris superior lateralis ise her iki kulaktan gelen seslerin amplitüd farklılığına hassastır. Nucleus olivaris superior bu farklılıkları değerlendirerek sesin yönünün tayin edilmesinde rol oynar. Bununla birlikte üst merkezlerin de yön tayininde önemli rolü bulunmaktadır.

2.1.4.İşitme İle İlgili İnen Yollar

Cortex'teki işitme merkezi, corpus geniculatum mediale, colliculus inferior nuclei lemnisci laterales ve nucleus olivaris superior'dan aşağıya inen efferent lifler nuclei cochleares'e üst merkezlerden impulslar taşır. Bu impulslar, bazı frekanslardaki seslerin alınmasını inhibe ederek diğer frekanslardaki seslerin daha net bir şekilde algılanmasına olanak sağlar.

Cochlea'ya gelen işitme ile ilgili titreşimler orta kulaktaki m. stapedius ve m. tensor tympani tarafından refleks olarak düzenlenir. Bu refleksle ilgili olarak nucleus olivaris superior'dan başlayan lifler her iki taraftaki nucleus nervi fascialis'e ve nucleus motorius nervi trigemini'ye gider. Nucleus nervi fascialis'ten n. fascialis aracılığı ile m. stapedius'a giden impulslar bu kasın kasılmasını ve bunun sonucunda basis stapedis'in fenestra vestibuli'den uzaklaşmasını sağlar. Nucleus motorius nervi trigemini'den n. trigeminus aracılığı ile m. Tensor tympani'ye giden impulslar ise membrana tympanica'nın gerginliğini artırır. Her iki kas da orta kulaktan iç kulağa giden titreşimleri azaltarak yüksek volümlü seslere karşı iç kulağa koruyucu bir mekanizma oluşturur.

N. cochlearis veya nuclei cochleares'in bir tarafta zedelenmesi halinde santral sinir sistemi ile iç kulak arasında bağlantı kesileceği için o taraftaki kulakta tam sağırılık olur. Tinnitus, n. cochlearis lezyonlarının erken döneminde sık olarak görülen ve kulakta çınlama, zil sesi, ıslık sesi gibi rahatsız edici seslerin duyulması ile karakterize bir bulgudur. N. cochlearis'in parsiyel lezyonları, belirli frekanstaki seslerin algılanmadığı kısmi sağırılığa neden olabilir.

İşitme ile ilgili yollarda her iki taraftan gelen lifler birçok seviyede çapraz yapabildiği gibi her iki tarafta çapraz yapmadan yükselen ve aynı taraftaki lemniscus lateralis'e katılan lifler de vardır. Bu nedenle bir taraftaki lemniscus lateralis zedelenmesinde o tarafta tam sağırılık meydana gelmez; ancak karşı tarafta giden liflerin aynı tarafta yükselen liflerden daha fazla olması nedeniyle karşı tarafta daha fazla olmak üzere her iki kulakta parsiyel sağırılık ortaya çıkar.

2.1.5.Hipokampus ve Limbik Sistem

Limbik sistem telencephalon ve diencephalon arasında yer alan yapıların oluşturduğu bir sistemdir. Bu sistemin koku duyusu ile ilgili yapılara yakın ilişkisi bulunmaktadır. Limbik sistemin bir çok kısmı rhinencephalon içerisinde yer almaktadır.

Emosyonların cerebral coortex aktivitesi ile düzenlendiği, emosyonların dışı vurulmasının ise limbik sistem ve hypothalamus aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir. Limbik sistemin öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarda da önemli rolü bulunmaktadır.

Limbik sistem içerisinde hem kortikal hem de subkortikal yapılar yer almaktadır. *Formatio hippocampi*, *area septalis*, *gyrus cinguli*, *gyrus parahippocampalis*, *indusium griseum* ve *corpus amygdaloideum* limbik sistem içinde incelenen önemli yapılardır. Limbik sistemin cerebral cortex'te bulunan yapıları *lobus limbicus* olarak isimlendirilir. *Gyrus cinguli*, *gyrus fasciolaris*, *gyrus parahippocampalis*, *hippocampus*, *area subcallosa* ve *gyrus dentatus lobus limbicus'u* oluşturan kortikal yapılardır. *Fornix*, *fasciculus mammillothalamicus*, *cingulum*, *stria terminalis*, *stria longitudinalis medialis*, *stria longitudinalis lateralis*, *fasciculus mamillo-tegmentalis*, *fasciculus medialis telencephali*, *stria diagonalis* ve *stria medullaris thalami* gibi yapılar limbik yapılar arasında bağlantıyı sağlayan ve bu yapılardan başlayarak diğer bazı merkezlere giden yollar da limbik sistem içerisinde incelenir. Yukarıda bahsedilen yapılardan başka *diencephalon* ve beyin sakında yer alan bazı *nucleus'lar* da fonksiyon açısından limbik sisteme dahil edilmektedir.

Bu yapılar içerisinde *hippocampus (cornus Ammonis-hippocampus proper)*, *gyrus dentatus*, *subiculum* ve *entorhinal cortex* adı verilen cortex kısımları yer alır. *Hippocampus*, *ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun* tabanında yer alan cortex kısmı olup *alt mediale doğru subiculum ve gyrus parahippocampalis ile* devam eder. *Gyrus parahippocampalis'in öne doğru uzanan kısmı uncus adını alır.* *Hippocampus'un öne doğru uzanan ve parmak şeklinde genişleyerek sonlanan kısmına pes hippocampi*, yukarıda *ventriculus lateralis'e komşu kısmını örten beyaz cevher kısmına ise alveus hippocampi* adı verilir. *Alveus hippocampi* içerisinde yer alan lifler medialde birleşerek *fimbria hippocampi'yi* oluşturur. *Hippocampus* arkada *corpus callosum'un splenium kısmına* kadar uzanır. *Gyrus dentatus, hippocampus'un medialinde, fimbria hippocampi ile subiculum arasında* yer alır. Ön tarafta *uncus'a* karışan *gyrus dentatus*, arka tarafta *gyrus fasciolaris ile; gyrus fasciolaris ise corpus callosum'un üzerindeki ince bir gri cevher tabakası olan indusium griseum ile* devam eder. *Corpus callosum'un uzunluğu boyunca* devam eden *indusium griseum'um* içerisinde *myelinli liflerin oluşturduğu stria longitudinalis medialis ve stria longitudinalis lateralis isimli iki ince şerit area septalis'e* kadar uzanır.

Geniş bir bölgeye yayılmış olan limbik sisteme ait yapıların arasında bağlantı sağlayan birçok yol vardır. Bu yolların önemli bir kısmı limbik sistem ve hipotalamus arasında afferent ve efferent bağlantı sağlayarak bazı emosyonların visseromotor cevapların düzenlenmesini sağlar.

Mutluluk, memnuniyet, neşe, sevgi, heyecan, üzüntü, depresyon, kırgınlık, kıskanma gibi psişik durumlara emosyon adı verilir. Emosyonlar genellikle gülme, durgunluk, hiddet, saldırganlık veya ağlama gibi davranışlar şeklinde dışarıya vurulur. Emosyonların oluşmasında cerebral cortex'in prefrontal bölgelerinin, emosyonların dışı vurulmasında ise corpus amygdaloideum'un önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. İnsanlarda corpus amygdaloideum'un deneysel olarak uyarılması, hem emosyonel algılamalarda, hem de bunlarla ilgili otonom cevaplarda değişikliklere sebep olur. Emosyonel algılamalar, corpus amygdaloideum'un uyarılan nucleus'una bağlı olarak, agresiflik ile mutluluk arasında geniş bir yelpazede değişiklik gösterir. Corpus amygdaloideum'u çıkarılan maymunların daha kolay eğitilebildikleri ve diğerlerine göre daha sakin bir duruma geldikleri gözlenmiştir. Bu işlem aşırı agresif ve toplumsal olarak kabul edilmeyen davranışlar gösteren insanlara uygulandığında, bu kişilerin agresif davranışlarının ortadan kalktığı, hatta olumlu emosyonel davranışlar gösterdiği gözlemlenmiştir. Lobus temporalis'i corpus amygdaloideum ve formatio hippocampi'yi içine alacak şekilde, bilateral olarak çıkarılan maymunlarda Klüver-Bucy sendromu olarak isimlendirilen tablo ortaya çıkar. Bu maymunların korku ve saldırganlık türü emosyonlarının ortadan kalktığı, her türden objeyi ellerine ve ağızlarına alarak korkusuzca inceleme eğiliminde oldukları, hiperseksüalite ve garip seksüel davranışlar gösterdikleri tespit edilmiştir. Klüver-Bucy sendromu, lobus temporalis'i geniş olarak çıkarılan insanlarda da gözlenmiştir.

Limbik sistemin corpus amygdaloideum dışındaki bazı kısımlarının da seksüel fonksiyonlar ile ilgisi olduğu gösterilmiştir. Örneğin gyrus cinguli de lezyonu olan dişi sıçanların yeni doğurdukları yavrularını korumadıkları ve erkek sıçanlara olan ilgilerinin arttığı görülür. Erkek sıçanlarda ise gyrus cinguli'nin belirli bir bölgesinin uyarılması penis ereksiyonuna sebep olur.

Öğrenme ve hafıza, limbik sistem de dahil olmak üzere, santral sinir sisteminin birçok bölgeleri ile ilgilikompleks fonksiyonlardır. Yeni edinilen bilgilerin depolanmasında formatio hippocampi'nin önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Hippocampus'u etkileyen lezyonu olan hastalarda kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştürülemediği gözlenmiştir. Lezyonun sol hippocampus'ta olduğu durumlarda daha çok sözel hafıza etkilenirken, sağda olduğu durumlarda görsel hafıza etkilenmektedir.

Koku duyusu dışındaki duyular, limbik sisteme, cerebral cortex'teki sekonder assosiasyon sahalarında değerlendirildikten sonra ulaşır. Koku duyusu ise limbik sistem ile direkt bağlantısı olan tek duyudur. Diğer memelilerde, koku duyusunun emosyonel davranışlar üzerindeki etkisi genel olarak bilinmekle birlikte insanlardaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

2.2. Vestibuler Schwannom Epidemiyoloji

Vestibular schwannomlar Schwann hücrelerinden gelişen tümörlerdir. Akustik nörinoma, akustik schwannom, vestibular nörolemmom şeklinde de isimlendirilmekle birlikte çoğunlukla 8. kranial sinirin vestibular parçasından gelişirler.

Erişkinlerde izlenen intrakranial tümörlerin %8-10'u, serebellopontin köşe tümörlerinin ise %80-90'nını oluştururlar (90,91). Çocuklarda daha nadir görülmekle birlikte nörofibromatozis hastalarında sık izlenir.

Genel görülme sıklığı yılda 1/100000'dir. Bununla birlikte asemptomatik lezyonların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanması nedeniyle insidansı artma eğilimindedir (30,31). Örneğin başka sebeplerden ötürü çekilen 46000 MRG görüntülemesinin geriye dönük analizini içeren bir çalışmada sekiz vestibuler schwannom vakası tespit edilmiştir (%0,02) (30). Otopsi çalışmaları ise bu oranın daha yüksek olabileceğini göstermektedir (32,33).

Medyan tanı yaşı 50'dir (31). Vakaların %90'ından daha fazlasında hastalık tek taraflı izlenirken (34) sağ-sol yerleşimi eşit görünmektedir. Bilateral vestibuler schwannomlar ise nörofibromatozis tip II (NF2) vakalarında görülmektedir (33).

2.3. Vestibuler Schwannom Patogenez ve Risk Faktörleri

Bilateral vestibular schwannom NF'nin patognomonik belirteçlerinden biridir. NF tanımlı hastalara yapılan çalışmalarda kromozom 22'de nörofibromin 2 geni tespit edilmiştir. Nörofibromin 2 geni 'Merlin' ya da 'Schwannomin' adı verilen ve tümör süpresör gibi davranan hücre membranı ilişkili bir proteini kodlamaktadır. Sporadik

vestibuler schwannom vakalarında bu genin biallelik inaktivasyonu sıklıkla izlenmektedir (35).

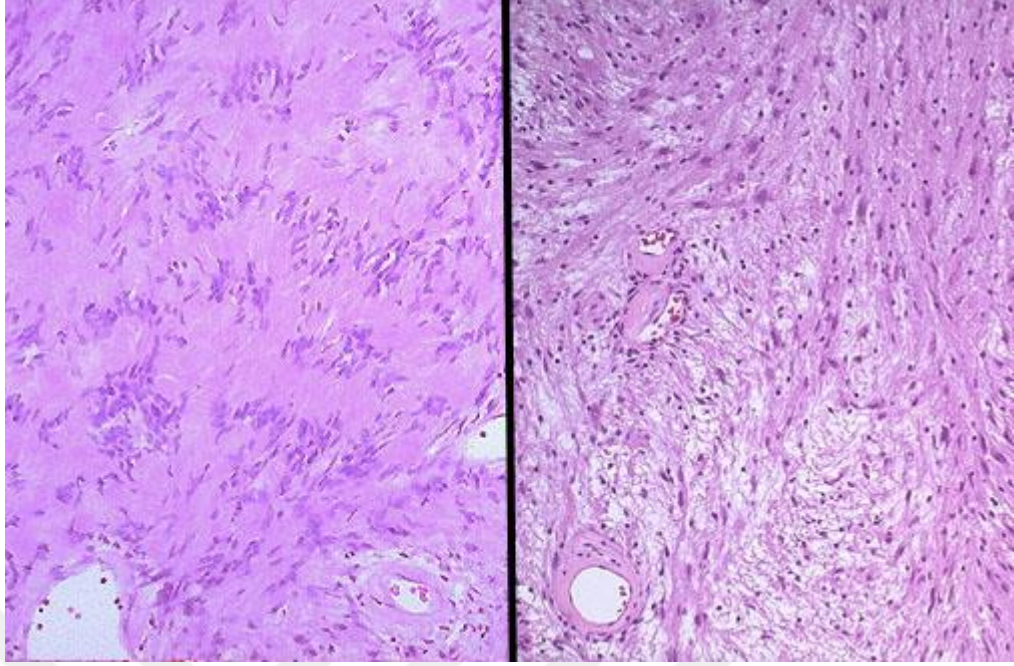
İki vaka kontrol çalışmasında, çalışma ortamı veya yüksek sesle müzik dinlemeye bağlı sürekli yüksek sese maruz kalma vestibuler schwannom gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur (34,36). Başka bir çalışmada mesleki yüksek ses maruziyeti süresi ile vestibuler schwannom gelişme riski arasında ilişki bulunmuş, bu risk yirmi yıl ve üzerinde maruz kalmış kişilerde 10 kat artmış risk olarak gösterilmiştir (37). Akustik travma sonrası doku hasarı ve onarımı ile ilişkili deneysel çalışmalar da vestibuler schwannom gelişimi arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir (38,39). Çocukluk çağında benign hastalıklar nedeniyle baş boyun bölgesine düşük doz radyasyon alımı da vestibuler schwannom ile ilişkili bulunmuştur (40,41). Geriye dönük yapılan bir çalışmada 1939-1962 yılları arasında radyoterapi almış 2311 çocuk değerlendirilmeye alınmış; 41 vakada 20 ile 55 yıllık takip dönemi içerisinde vestibuler schwannom gelişimi tespit edilmiştir (41). Artmış risk, serebellopontin köşeye verilen dozla orantılı bulunmuştur (Gray başına 1,14 kat) .

Paratiroid adenoma hikayesi olan vakalarda vestibuler schwannom gelişimi açısından artmış risk gösterilmekle birlikte, bu ilişkinin nedeni henüz belirlenmemiştir (42).

2.4. Vestibuler Schwannom Histopatoloji

Vestibuler schwannomlar Schwann hücrelerinden gelişirler ve vücudun diğer kesimlerinde izlenen periferik schwannomlar ile patolojik benzerlik gösterirler. Vestibuler sinirin inferior ve superior dallarında görülme sıklıkları eşittir; nadir olarak sekizinci kranial sinirin cochlear parçasında da gelişebilirler.

Mikroskopik olarak dens ve seyrek hücre alanlarının sıralı olarak izlendiği Antoni A ve Antoni B alanları vestibuler schwannom için patognomoniktir. Malign dejenerasyon oldukça nadir izlenmektedir ve yalnızca altı vaka rapor edilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak S100 ile sıklıkla pozitif boyanırlar, bu durum tümörün hem malign hem de benign formu için geçerlidir (43).



Kaynak: <http://library.med.utah.edu/WebPath/CNSHTML/CNS187.html>

Şekil 2.1. Vestibuler Schwannom patoloji

2.5. Vestibuler Schwannom Klinik

Vestibuler schwannom vakalarında görülen semptomlar, kranial sinir tutulumuna, serebellar kompresyona ve tümör progresyonuna bağlı olarak izlenirler. Tek merkezli, 1000 vestibuler schwannom vakasıyla yapılan bir çalışmada bu hastalığın klinik semptomları belirtilmiştir (44). Bu çalışmada kohlear sinir tutulumu vakaların %95'inde izlenmiştir. Bu sinirin tutulumuna bağlı izlenen iki ana semptom işitme kaybı ve tinnitustur. İşitme kaybının genellikle kronik süreçte geliştiği gözlenmiş ve bu süreç ortalama 4 yıl olarak tespit edilmiştir (44). Vestibuler schwannom vakalarında ani işitme kaybı nadir olarak izlenmiştir (44).

Tinnitus ise vakaların % 63'ünde izlenmiş ve ortalama gelişim süresi de 3 yıl olarak tespit edilmiştir (44). Görülme sıklığı tam işitme kaybı olmayan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte sağır hastalarda da görülme oranı % 46 olarak tespit edilmiştir (44).

Vestibuler sinir tutulumu hastaların %61'inde izlenmiştir (44). Bu vakalarda hafif ve orta şiddette izlenen ve şiddeti zaman içinde değişen yürürken dengesizlik hissi izlenmiştir. Vertigo, bu tümörlerin yavaş gelişimli olması ve santral vestibuler sistemin kompensasyonu sayesinde nadir olarak izlenmektedir.

Trigeminal sinir bozukluğu yine aynı çalışmada %9 olarak izlenmiştir (44). En sık izlenen semptomlar yüzde parestezi, hiperestezi ve ağrıdır. Semptomların ortalama gelişim süresi 1,3 yıl olarak izlenmiş ve genellikle vestibuler semptom gelişiminden 1 yıl ve sonrasında, işitme kaybı gelişiminden ise 2 yıl ve sonrasında geliştiği tespit edilmiştir.

Fasial sinir tutulumu vakaların %6'sında gözlemlenmiştir (44). Bu vakalarda primer semptomlar ise fasial parezi daha az sıklıkta ise tat duyusunu kaybidir.

Büyük tümörlerde serebellum ve beyin sapına basıya bağlı olarak ataksi gelişebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda beyin sapına bası, serebellar tonsil herniasyonu, hidrosefali ve ölüm izlenebilir. Ayrıca alt yerleşimli kranial sinirlerin etkilenmesine bağlı olarak dizartri, disfaji, aspirasyon ve ses kısıklığı gelişebilir.

2.6. Vestibuler Schwannom Tanı

Vestibular schwannom vakaları posterior fossa tümörlerinin %80-90'nını oluştururlar. Hastalar genellikle tek taraflı işitme kaybının odyometri ile tespiti ya da kranial sinir semptomları sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleriyle tanı alırlar (16).

Ayırıcı tanıda menenjiomlar, fasiyal sinir schwannomu, gliomlar, kolesterol kistleri, kolesteatomlar, hemanjiomlar, anevrizmalar, araknoid kistler, lipomlar ve metastatik tümörler bulunmaktadır.

2.6.1 Fizik Muayne

Akustik sinir tutulumuna bağlı olarak işitme testleri anormal sonuçlanır. Tek taraflı işitme kaybının gösterilmesinde Weber ve Rinne testleri fayda sağlayabilmektedir.

Diğer kranial sinir muayeneleri de hastaların değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Kornea refleksi kaybı, yüzde asimetri, yüzde hipoestezi gibi semptomlar trigeminal ve fasial sinir tutulumlarında görülebilen patolojik fizik muayene bulgularıdır.

2.6.2. Odyometri

Vestibular schwannom tanısında en iyi laboratuvar testi odyometridir. Vakaların yalnızca % 5'inde test normal gelir. Saf ses ve konuşma odyometrisi akustik değerlendirme için yapılmalıdır. Sıklıkla asimetric sensorinöral işitme kaybı izlenir ve bu

da çoğunlukla yüksek frekanslarda daha sıktır. İşitme kaybı tümör büyüklüğü ile ilişkili değildir. Konuşma ayırım skoru genellikle etkilenen kulakta azalır.

Standart odyometrik testlerle açıklanamayan asimetrielerin bulunduğu vakalarda *Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyel Testi* (Brainstem Evoked Response Audiometry = ABR) tanıda ileri ölçüm tekniği olarak kullanılabilir. MRG'den önceki dönemde ABR en güvenilir tanı testi olarak kullanılmaktaydı. Bununla birlikte yalancı negatiflik oranı küçük VS vakalarında %30'lara ulaştığı, yalancı pozitiflik oranının ise %10'lara vardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (45).

2.6.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Günümüzde MRG tanı ve takipte seçilen görüntüleme yöntemidir (87, 88, 89). MRG görüntülemesinde Antoni hücrelerine göre değişkenlik göstermektedir. Antoni A hücrelerinin yüksek oranda bulunduğu schwannomlar T2 sekansında hipointens (fibröz) izlenirken, Antoni B hücrelerinin fazla olduğu tümörlerde T2'de hiperintens görünüm izlenir. Yine Antoni B hücrelerinin fazla olduğu tümörlerde kistik dejenerasyon daha fazla izlenmektedir.

Vestibüler schwannom, serebellopontin köşe tümörlerinin %80-90'nını oluşturmakla birlikte MRG de ayırıcı tanı önemlidir. Ayırıcı tanı menenjiom ve epidermoid gibi gelişimsel kitleler bulunmaktadır. Menenjiomlar dura ile geniş açı yaparken, schwannomlar dar açı yapmaktadır. Yine schwannomlarda çoğunlukla internal akustik kanalda genişleme (>8 mm) görülmektedir. Schwannomlar büyük oranda (%70) homojen kontrastlanma paterni göstermektedirler.

Tablo 2.1. Serebellopontin köşe tümörlerinin ayırıcı tanısı

	Menenjiom	Schwannom	Epidermoid
BT dansitesi	İzo-Hiperdens	İzodens	Hipodens
Kalsifikasyon	Sık	Yok	Nadir
İnternal akustik kanal	Normal	Genişlemiş (>8mm)	Normal
T2 intensitesi	%50 İzointens	Hiperintens	Hiperintens
Kontrastlanma	Var	Var	Yok

Kaynak: Özmen E, Radyoloji Akıl Notları, 2014 (92).

2.7 Tedavi

Vestibular schwannom tedavisinde 3 ana yaklaşım bulunmaktadır; 1. Gözlem, 2. Cerrahi, 3. Radyoterapi. Bu yaklaşımların seçiminde hasta yaşı, semptomu, hastanın ve klinisyenin seçimi gibi birçok faktör rol oynamaktadır.

2.7.1. Gözlem

Vestibuler schwannomların oldukça yavaş büyüyen tümörler olmalarından dolayı, dikkatli seçilmiş hasta grubunda klinik ve radyolojik olarak takibi tercih edilen bir yaklaşım olabilmektedir. Tek merkezli bir seride 386 hasta değerlendirilmiş hastaların % 59'unda tümör büyüme hızı yılda 1 mm'den az olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte tümör büyüme hızı yılda 3 mm ve üzeri olan hasta oranı %12'dir. Konservatif yaklaşım uygulanan hastalarda endikasyonlar değişmekle birlikte 60 yaş ve üzeri olmak, şiddetli komorbid hastalık varlığı, küçük tümör boyutu, semptom olmaması ve hasta seçimi kriterlerinde yer almıştır (125).

Birçok çalışmayı içeren bir derlemede 21 hasta çalışmaya alınmış ve toplam 1345 konservatif izlenen hasta incelenmiştir. Medyan 3,2 yıllık takipte hastaların %43'ünde tümörde büyüme, %51'inde stabil hastalık ve %6 hastada ise tedavi olmadığı halde regresyon izlendiği raporlanmıştır (125).

Gözlem özellikle komorbiditesi olan yaşlı hastalarda tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte bu grup işitme kaybı gelişimi açısından da risklidir. Tümör büyüme hızı işitme kaybı gelişim riski hakkında fikir verebilmektedir (127) .

2.7.2 Cerrahi

Vestibuler schwannom tedavisinde cerrahi yaklaşım önemli bir tedavi yöntemidir. Farklı cerrahi yöntemlerinin farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Günümüzde yaygın olarak 3 ana yaklaşım retrosigmoid, translabirint ve orta fossa yaklaşımlarıdır. Kullanılacak cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde hastanın preoperatif işitme seviyesi, tümör boyutu ve anatomik yerleşimi, hastanın yaşı, hastanın ve cerrahın seçimi önemlidir (16).

2.7.2.1 Retrosigmoid Yaklaşım

Retrosigmoid yaklaşım orta fossa alan görüntülemesinin en iyi sağlandığı yaklaşımdır. Serebellopontin köşe inferior kısmı ve temporal kemik posterior yüzünü, porus acousticus anterior kısmı translabirint yaklaşıma göre daha net şekilde izlenebilmektedir. Retrosigmoid yaklaşım ile büyük tümörler de dahil olmak üzere işitmenin korunması sağlanabilmektedir.

Retrosigmoid yaklaşımda serebellar retraksiyon veya rezeksiyon gerekebilmektedir. Bunun sonucunda postoperatif hematoma, ödem, infarkt ve kanama gibi komplikasyonlar izlenebilmektedir. Aynı zamanda bu yaklaşım uzun süreli postoperatif baş ağrısı ile de ilişkilidir. İnternal akustik kanal fundus kısmının zayıf kontrolü nedeniyle retrosigmoid yaklaşım tümör rekürrens ve inkomplet rezeksiyon sıklığının en fazla olduğu cerrahi yaklaşımdır (17,18).

2.7.2.2. Translabirint Yaklaşım

Translabirint yaklaşım vestibüler schwannomun beyin sapına bakan lateral yüzünün en iyi vizualize edildiği yöntemdir. Serebellum retraksiyonu bu yöntemde gerekmemektedir. İnternal akustik kanalın fundus ve lateral son kısmı tam olarak izlenir ve fasial sinirin korunmasına olanak sağlar ve bu sayede postoperatif gecikmiş fasial sinir palsi gelişme riski azaltılmış olur. Bu yaklaşımda hastaya pozisyon verilmesi gerekmemektedir ve artmış cerrahi konfor sağlamaktadır.

Bu yaklaşımda işitme kaybı kaçınılmazdır. Yağ, fasya gibi doku greftleri gerektirmektedir.

2.7.2.3 Orta Kranial Fossa Yaklaşımı

Bu yaklaşım internal akustik kanalın lateral 1/3' lük kısmının işitmeyi zedelemekten vizualize edilebildiği tek yaklaşımdır. Tümör rezeksiyonu sırasında fasial sinir hasarı gelişme riski yüksektir. Yine bu yaklaşımla özellikle yaşlı hastalarda dura mater laserasyon riski artmaktadır. Özellikle 7. Dekattan sonra bu etki daha belirgin hale gelmektedir.

2.7.2.4 Mikrocerrahide Fonksiyonel Sonuçlar

Cerrahi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda tam rezeksiyon şansı yakalanabilmektedir. Bununla birlikte komplet rezeksiyona rağmen rekürrensler izlenebilmektedir (94,95). Tam rezeke edilemeyen tümörlerde rekürrens oranı %15 olarak bildirilmiştir (96,97).

Cerrahiye bağlı gelişebilecek morbiditeler işitme kaybı, fasial sinir paralizisi, dengesizlik şikayeti gibi kranial sinir hasarına bağlı oluşabilecek morbiditeleri ve cerrahiye bağlı diğer komplikasyonları içermektedir. Fasial ve kohlear sinirin intraoperatif monitorize edilmesi cerrahlara kranial sinir hasarının korunmasında yardımcı olmaktadır (19).

2.7.2.4.1 Fasial Sinir Fonksiyonu

Cerrahi sonrası fasial sinir fonksiyonuna dair sonuçlar tümör boyutu ve cerrahın deneyimine göre değişkenlik göstermektedir (19). Boyutu 1,5 cm'den küçük olan tümörlerde daha iyi fasial sinir fonksiyon korunması sağlanabilmektedir (19). Tümör boyutunun yanısıra preoperatif elektrofizyolojik testler de postoperatif sonuçları öngörmeye yardımcı olabilmektedir (20). Genel olarak fasial sinir korunma oranını %80 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (21). Bununla birlikte >4 cm olan tümörlerde yalnızca %40-50 oranlarında fasial sinir fonksiyon korunma oranı veren çalışmalar da bulunmaktadır (22).

2.7.2.4.2 İşitmenin Korunması

İşitmenin korunmasıyla ilgili olarak farklı yaklaşımlar için farklı başarı oranları verilmektedir. Retrosigmoid yaklaşımda kullanılabilir işitmenin korunması %8-57 oranlarında verilirken (23, 24, 25) bu oran orta fossa yaklaşımında %32-68'lere ulaşmaktadır (25).

2.7.2.4.3. Komplikasyonlar

Persistan baş ağrısı cerrahi sonrası izlenen önemli morbiditelerden biridir (98,99). Ryzenman ve ark. yaptığı 1657 vakayı içeren bir çalışmada hastaların % 46'sında günde en az bir kez olan ve günlük yaşam aktivitesini etkileyen baş ağrısı raporlanmıştır (98).

Baş ağrısı özellikle retrosigmoid yaklaşımda izlenmekte ve bu yaklaşımda da kadınlarda daha sık ve ciddi olarak izlenmektedir (98).

Yara yoluyla ya da östaki borusu ile orta kulağa serebrospinal sıvı sızıntısı vakaların %2-20'sinde izlenebilmektedir (26,27,28,29). Diğer perioperatif gelişebilecek komplikasyonlar ölüm, serebral ödem, beyin sapı ödemi, hemiparezi, menenjit, yara enfeksiyonları, 6. kranial sinir parezisi ve diğer alt yerleşimli kranial sinir parezileridir.

2.7.3. Stereotaktik Radyocerrahi

Stereotaktik radyocerrahi tek fraksiyonda yüksek doz radyoterapi uygulanırken çevre dokuların maksimal korunmasının hedeflendiği tedavi seçimidir. Günümüzde bu uygulama GammaKnife ve lineer akseleratörler ile uygulanabilmektedir. Küçük tümörü olan ve cerrahinin uygun olmadığı hastalarda uygun bir tedavi yöntemidir.

Stereotaktik radyocerrahinin vestibuler schwannom tedavisinde kullanılması ilk olarak Leksell tarafından Karolinska Hastanesinde 1969 yılında gerçekleşmiştir (11). Bu çalışmada medyan takip süresi 3,7 yıl, tümör kontrol oranı %81 olarak verilmiştir. Geçici trigeminal ve fasial nöropati oranları sırasıyla %18 ve %14 olarak tespit edilmiş, bu cesaretlendirici sonuçlar sonrasında SRC'nin VS tedavisindeki yeri daha ayrıntılı değerlendirilmeye başlanmıştır (46,47,48,49,50). Yapılan ilk çalışmalar GammaKnife (GK) ve lineer akseleratörler ile sınırlı endikasyonlar dahilinde uygulanmaktaydı. Bu sınırlı hasta grubunu bilateral tümörü olan hastalar, cerrahi sonrası rekürren tümörlü hastalar, medikal inoperabl hastalar ve yaşlı hastalar oluşturmaktadır (46,47,51,52).

İlk yapılan tek merkezli çalışmalarda tek fraksiyonda 22 Gy gibi yüksek dozlar uygulanmış ve %95'e varan kontrol oranları sağlanmıştır; ancak beraberinde kranial sinir toksisitelerinin yüksek izlenmesi nedeniyle zamanla doz azaltılmaya başlanmıştır (46,48,51,53).

Sonraki çalışmalarda tek fraksiyon 12-13 Gy uygulanmaya başlamıştır. Bu çalışmalarda <3 cm tümörler tedaviye alınmış ve %91-100'lük lokal kontrol oranları sağlanırken 10 yılda fasial ve trigeminal sinir toksisiteleri %5'lerin altına gerilemiştir (100). İlk sonuçlarda kullanılabilir işitmenin korunma oranları %60-70'lerde iken takip süresi uzadıkça bu oranların %25'lere gerilediği gözlemlenmiştir (101,102).

Stereotaktik radyocerrahiye bağılı oluşabilecek kranial sinir komplikasyonları dışında hastalarda kistik dejenerasyon, radyoterapi sonrası tümör ekspansiyonu ve çok nadiren de olsa malign transformasyon da izlenebilmektedir.

Kistik dejenerasyon oranı Hasegawa ve ark. (103) yaptığı bir çalışmada %2 olarak raporlanmıştır. Altı yıllık takip sonrası oldukça küçük bir kısmında cerrahi girişim gerekliliğinin olduğu belirtilmiştir.

Pollack ve ark. tarafından yapılan güncel bir çalışmada (104), radyocerrahi sonrası 9 aylık takipte hastaların %14'ünde tümör çapında >2mm artış ya da tümör hacminde >%75 oranında artış olduğu raporlanmıştır. Tedavi önce tümör büyüme hızı daha yüksek olan hastalarda radyocerrahi sonrası tümör ekspansiyonunun daha yüksek olduğunu gösteren güncel çalışmalar mevcuttur (105).

Malign dönüşüm vaka raporları olarak literatürde yer almakla birlikte yine Hasegawa ve ark.'larının 440 vakalılık serilerinde bir hastada (%0,3) radyocerrahi sonrası malign transformasyon olduğu raporlanmıştır (103).

2.7.4. Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Fraksiyone stereotaktik radyoterapi 1980'li yılların sonlarında VS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (53,54). Bu teknik ile daha konformal doz dağılımları elde edilebilmektedir. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi ile yapılan ve uzun dönem sonuçlar veren çalışmalarda tümör kontrol oranları %94-100 olarak raporlanmıştır (53-61). Bu çalışmaların çoğunda planlama detayları verilmiş, planlamalarda MRG ve BT birlikte kullanılmıştır. Kontrast tutan lezyona 1-2 mm emniyet sınırı verilerek PTV oluşturulmuştur. Farklı fraksiyonasyon şemalarının kullanıldığı bu çalışmalarda fasial ve trigeminal sinir korunma oranları sırasıyla \geq %94 ve \geq %95 olarak raporlanmıştır (53-63).

2.8. Monte Carlo Simülasyon Metodu ve Radyoterapide kullanımı

Monte Carlo metodu, olasılık teorisi üzerine kurulu bir sistemdir. Monte Carlo metodunda istatistiksel ve matematiksel tekniklerle bir deneyi veya çözülmesi gereken bir fiziksel olayı tesadüfi sayıları defalarca kullanarak simülasyon edilip çözmek esastır (81). Los Alamos laboratuvarlarında nükleer silah geliştirilmesi projesinde çalışan bilim adamları tarafından ilk kez ortaya atılmıştır ve 1930'lardan sonra hızla gelişim göstermiştir(81).

Monte Carlo algoritmasının radyoterapi tedavi planlamasında ve doz verifikasyonunda en doğru doz hesaplama yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (64-70). CyberKnife® Robotik radyocerrahi sisteminde kullanılmakta olan Ray-Tracing sisteminde ışın yolu boyunca yoğunluk değişimi ve etkin derinlik üzerine hesap yapılırken (73), Monte Carlo algoritmasında fotonun yol boyunca yapabileceği bütün etkileşimler (Compton olayı, çift oluşum, fotoelektrik olay vs.) hesaplamada kullanılmaktadır.

Gelişmiş stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve stereotaktik radyoterapi (SRT) tedavilerinde doz hesaplamasının en doğru şekilde yapılması mutlak gereklidir. Bu durum özellikle heterojen anatomi gösteren anatomik bölgelerin tedavisinde daha önemlidir. En büyük farklar akciğerde özellikle de küçük tümör ışınlamalarında gösterilmiştir (71,72). Fox Chase Kanseri Merkezi'nde gelişmiş doz hesaplama araştırma projesi kapsamında özel bir ekip oluşturulmuş ve bu ekip tarafından MCDOSE ve MCSIM adı verilen ve tedavi planlamalarında kullanılan hızlı Monte Carlo algoritmaları geliştirilmiştir (74-80). CyberKnife® radyocerrahi sisteminde Monte Carlo algoritmasının kullanılmaya başlanması 2007 yılı sonlarında gerçekleşmiştir. Birçok merkezde bu algoritma rutin uygulamaya geçmiş olup yine özellikle akciğer tümörlerinde CyberKnife® robotik radyocerrahi sistemi ile yapılan tedavilerde bu algoritmanın uygulanması gerektiğini bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır (82-85).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Haziran 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan 30 hasta ve 31 tümörün klinik ve radyolojik değerlendirmeleri ve plan verileri kullanılarak yapılmıştır. Hastalar bilgisayarlı tomografi ve termoplastik maske ile simüle edilmiştir. Aynı zamanda hastaların; konturlamada kullanması amacı ile 1,5 mm kalınlığında kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri yapılmış ve bu görüntülerin füzyonu ile hedef volümler elde olunmuştur. Hastalara klinisyenin seçimi doğrultusunda SRC veya FSRT uygulanmıştır. Çalışmaya radyolojik veya patolojik tanısı olup klinik ve plan verilerine ulaşılabilen hastalar alınmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1 Hastaların Değerlendirilmesi ve Tetkikleri

Çalışmamıza radyolojik ve/veya patolojik tanı alan vestibuler schwannom vakaları alınmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunun tedavi öncesi odyometri testi, nöroloji uzmanı tarafından yapılan kayıt-hafıza testi ve nörolojik muayenesi yapılmıştır. Hastalara simülasyon sırasında termoplastik maske uygulanmış ve planlama amaçlı 1,5 mm kesit kalınlığında planlama CT elde edilmiştir. Hedef volümün belirlenmesinde kullanılmak amacıyla 1,5 mm kalınlıkta T1 kontrastlı MRG'leri de istenmiştir.

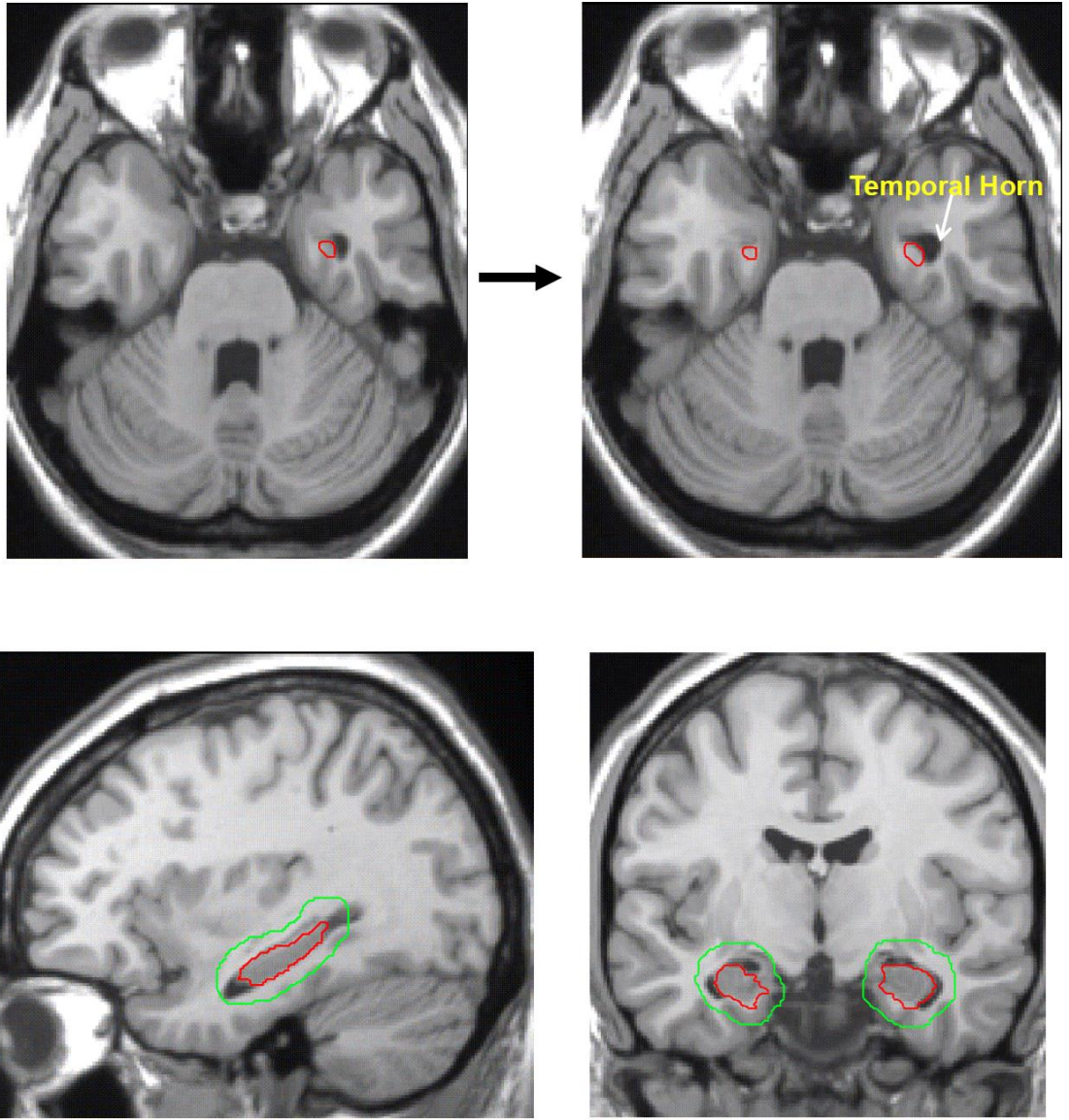
3.2.2 Hedef Volüm Tanımlamaları, Doz Şeması ve Hedef Volüm / Kritik Organ Konturlamaları

Tüm hastaların gross tümör volüm (GTV) tanımlamaları T1 kontrastlı MR'da kontrast tutan alan olarak belirlenmiştir. Hastalara 1-5 fraksiyonda 11,25 - 22,50 Gy SRC/FSRT uygulanmıştır. Kritik organ olarak kohlea, beyinsapı, internal akustik kanal, hedef volüm dışındaki beyin parankimi, bilateral hipokampuslar, gözler, lensler, optik sinirler, optik kiazma konturlanmıştır. Hipokampus konturlamasında "RTOG 0933

Hippocampal Contouring" konturlama atlasından faydalanılmıştır (15). Klinisyen tercihinine göre bazı vakalara 1mm planning target volume (PTV) marjı verilirken bazı vakalarda marj verilmemiştir.



Şekil 3.2. Füzyon görüntüleri ve hedef volüm konturlaması

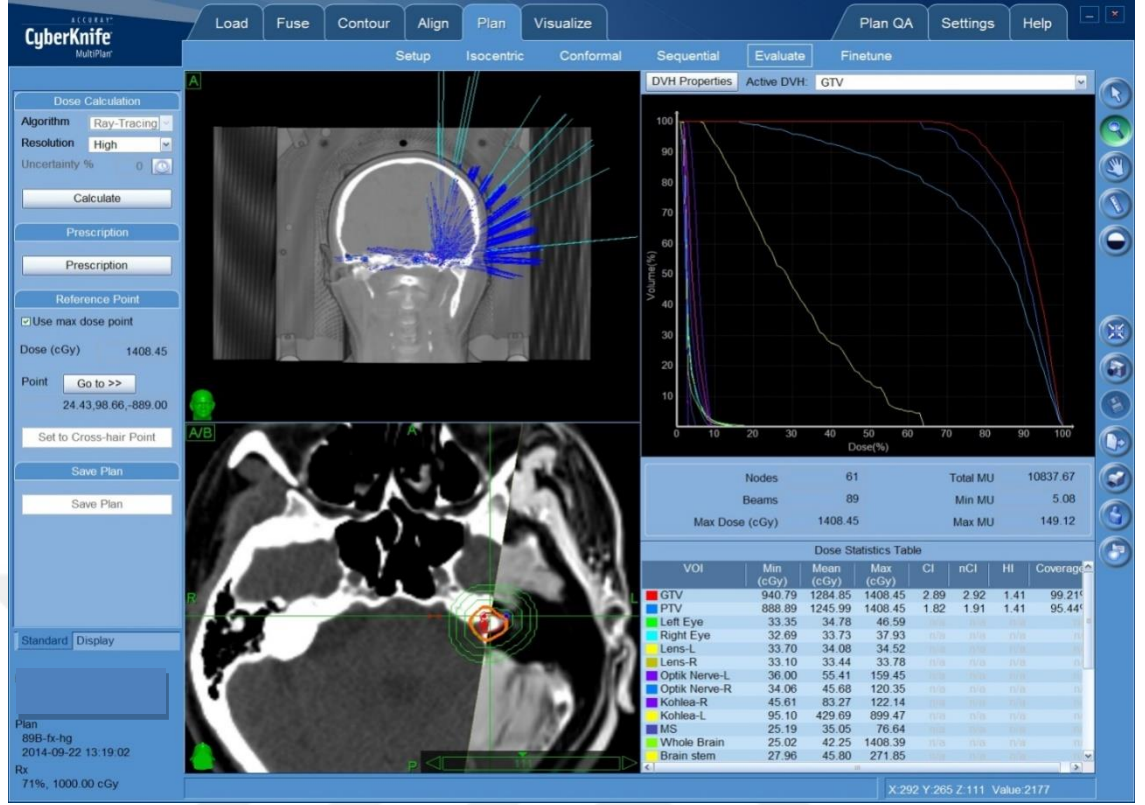


MR Images courtesy of: Holmes CJ, Hoge R, Collins L, et al. "Enhancement of MR Images Using Registration for Signal Averaging" Journal of Computer Assisted Tomography 22, 324-333 (1998)
Kaynak: Vinai Gondi, M.D.Wolfgang A. Tome, Ph.D.Howard A. Rowley, M.D.²Minesh P. Mehta, M.D.³Hippocampal Contouring: A Contouring Atlas for RTOG 0933 (15).

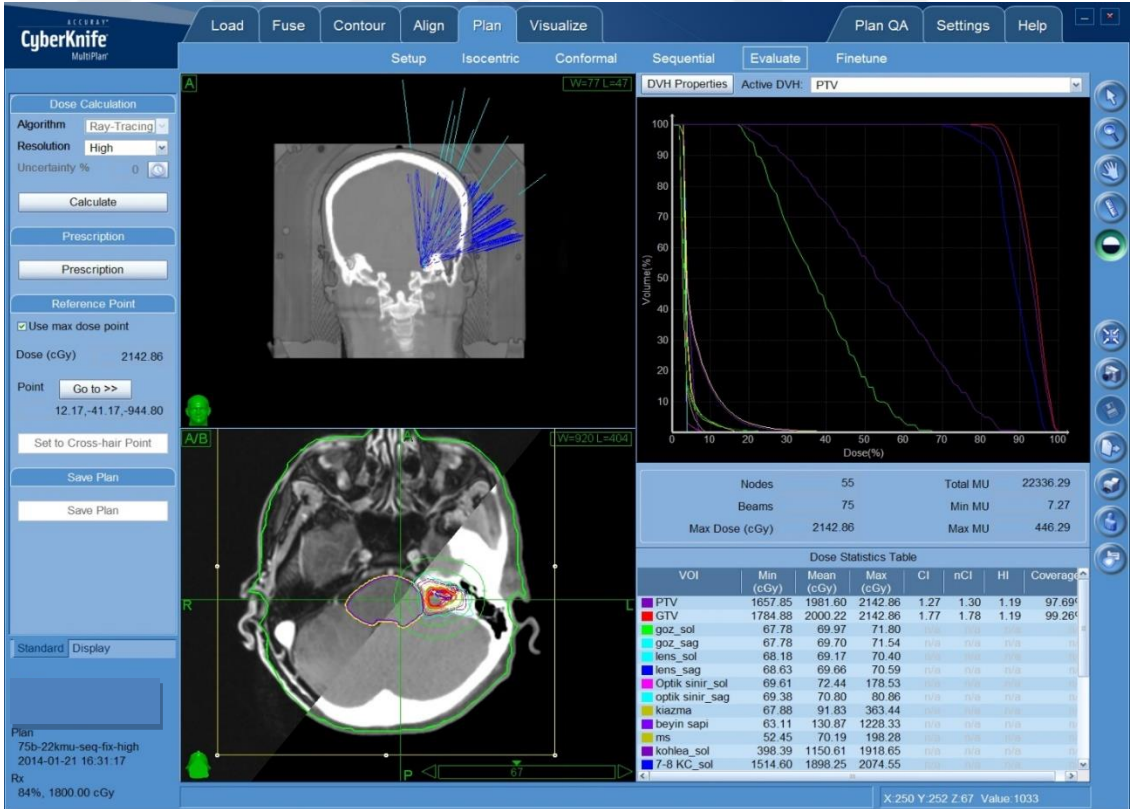
Şekil 3.3. Hipokampus Konturlama RTOG 0933 Atlası

3.2.3. Radyoterapi Fizik Planlamalarının Yapılması

Hastaların konturlanması yapıldıktan sonra veriler CyberKnife® Multiplan planlama sistemine aktarıldı. Bütün hastalara 6D skull takip sistemi kullanılarak sequential tekniği ile planlama yapıldı. Tedavisi tamamlanan hastaların tedavi planları tekrar Monte Carlo algoritması ile nCI değerleri sabitlenerek hesaplandı.



Şekil 3.4 Tek fraksiyon tedavi alan hastanın plan görüntüsü



Şekil 3.5. Üç fraksiyonda tedavi uygulanan hastanın plan görüntüsü

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığı ShapiroWilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

Ray-Tracing algoritması ölçüleriyle Monte Carlo algoritması ile elde edilen ölçümlere ilişkin ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği Bağımlı t-testi kullanılarak değerlendirildi. Planlanan ölçümlerle Monte Carlo yöntemiyle elde edilen ölçümler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson'un Korelasyon testiyle incelenirken algoritmalarından elde edilen ölçümlerin uyumluluğu Sınıf içi Korelasyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırıldı.

Tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS, HB skor ve yakın hafıza skoru düzeylerindeki değişimin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle, kullanılabilir işitme sıklığındaki değişimin önemliliği ise McNemar testiyle incelendi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirildi. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Haziran 2009- Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan 30 hasta ve 31 tümörün klinik, radyolojik değerlendirmeleri ve plan verileri kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 4.2. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=30
Yaş (yıl)	47,1±12,5
Yaş aralığı (yıl)	25-77
Cinsiyet	
Erkek	14 (%46,7)
Kadın	16 (%53,3)
Semptom süresi (ay)	4,5 (0,25-120)
Komorbid hastalık	6 (%20,0)
Ek malignite	3 (%10,0)
Cerrahi öykü	3 (%10,0)
Koosklasifikasyonu	
I	5 (%16,7)
II	18 (%60,0)
III	1 (%3,3)
IV	6 (%20,0)
Gün aşırı	10 (%33,3)
TM yeri	
Sağ	19 (%63,3)
Sol	11 (%36,7)
Takip süresi (ay)	20 (2-57)

Hastaların medyan yaşı 51 (25-77) idi. Vakaların 16'sı kadın (%54,4), 14'ü erkek (%46,6) idi. Vakaların tedavi öncesi semptom süreleri medyan 5 ay (0,25-120) olarak bulundu. Komorbid metabolik hastalığı olan 4 (%12,9) vaka mevcuttu. Üç hastaya radyoterapi öncesi cerrahi tedavi uygulanmış, hastalar nüks nedeniyle radyoterapi almıştı. Vestibuler schwannom dışında ek malignitesi olan hasta sayısı 3 (%10) idi. Bu olgular menenjiom, meme kanseri ve tiroid papiller kanseriydi. Tümör lateralizasyonuna bakıldığında 31 tümörden 19'u (%61,3) sağ, 12'si (%38,7) sol taraf yerleşimliydi ve bir vakada bilateralite mevcuttu. Kitle natürüne bakıldığında yalnızca bir vakada kistik natürde kitle olduğu diğer tümörlerin solid özellik gösterdiği görüldü. Tümör yerleşimi koos klasifikasyonuna (86) göre değerlendirildiğinde ise büyük çoğunluğunun (18 tümör, %58,1) koos 2 grubunda olduğu izlendi. Hastaların medyan takip süresi 21 ay (2-57 ay) ve cerrahi uygulanan üç hastanın cerrahi ve radyoterapi tedavileri arasında geçen süre 3,24 ve 60 aydır.

Tablo 4.3. Koos klasifikasyonu (86)

1	Kanal içinde sınırlı tümör
2	< 2 cm tümör
3	>2 cm tümör, beyin sapı basısı yok
4	Tümör çapından bağımsız, beyin sapına bası yapan tümör

Tedavi öncesi MRG'de ödem bulgusu olan 1 hasta tespit edildi; ancak bu hastanın baş ağrısı dışında klinik bulgusu saptanmadı. Bir hasta dışında tüm hastalara 8 mg deksametazon ve 50 mg ranitidin ile premedikasyon yapıldı.

Tablo 4.4. GTV, PTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
GTV	4286,0	1910,0	198,0	17690,0
PTV	3577,9	1007,0	0,0	14351,0
Koos klasifikasyonu	1,0	2,0	1,0	4,0
Maks.tm çapı	7,6	16,0	7,0	45,0

Tablo 4.5. Tedavi öncesi GRS ve HB skor ile GTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	GTV	Koos klasifikasyonu	Maks tümör çapı
GRS			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,085	0,048	0,102
<i>p-değeri †</i>	0,657	0,800	0,591
HB			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,075	-0,024	-0,118
<i>p-değeri †</i>	0,693	0,898	0,534

Hastaların tedavi öncesi Gardner-Robertson, House-Brackmann skorları ile GTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p>0,05$).

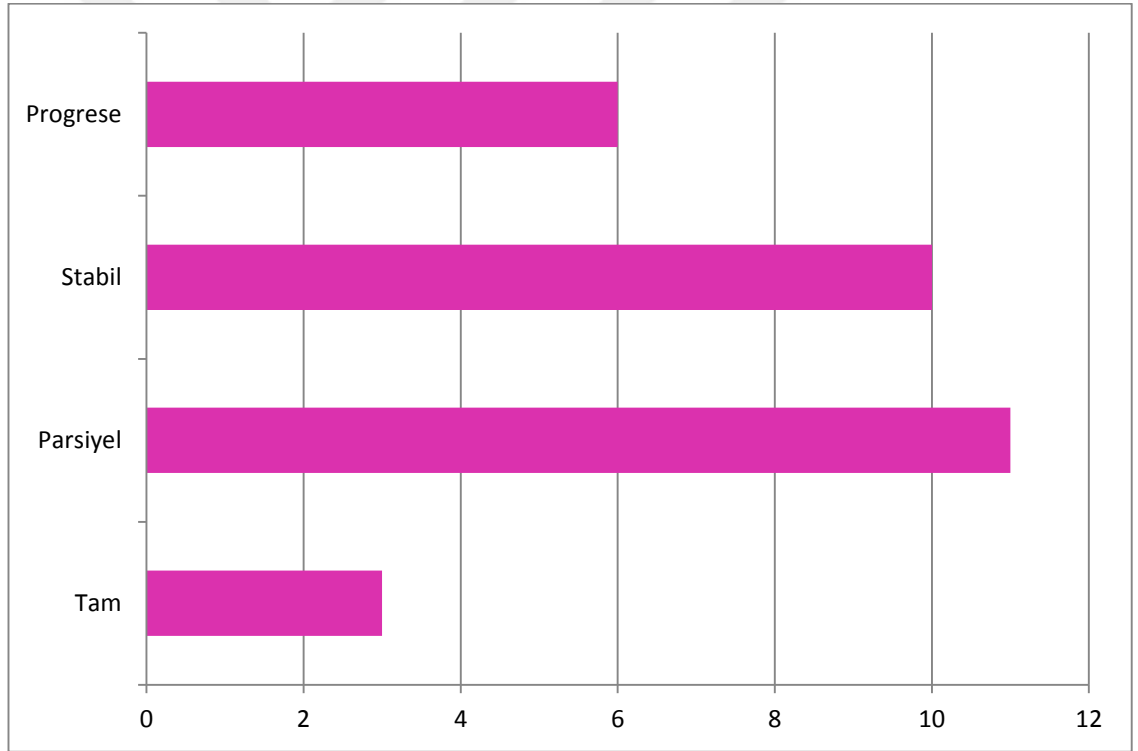
Hastaların tedavi verileri değerlendirildiğinde medyan 3 fraksiyonda (1-5 frk) medyan reçetelenen doz 18 Gy (10-22,5 Gy) dozda tedavi uygulanmıştır. Fraksiyon başına düşen medyan doz 6 Gy (4-13 Gy) idi. Tümör tedavilerinin 4(%12,9)'ü tek fraksiyonda verildi. FSRT uygulanan 27 tedavinin 10 (%37)'unda gün aşırı tedavi şeması uygulandı. Plan verileri değerlendirildiğinde medyan coverage, homogeneity index (HI), conformity index (CI), new conformity index (nCI), ve monitor unit (MU) değerleri sırasıyla %97,42 (92,97-99,90), %87 (71-95), 1,15 (1,05-1,41), 1,39 (1,1-2,33), 1,44 (1,13-2,33) ve 18405 (3276-36448)' dir. Farklı fraksiyonasyon ve doz şemaları uygulandığından hastaların kohlea D₁ tek fraksiyon eşdeğeri, kohlea maksimum, mean ve santral doz 2 eşdeğeri ve akustik kanal maksimum doz 2 eşdeğeri (EQD₂) hesaplanmıştır.

Tablo 4.6. Kohlea ve akustik kanal ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

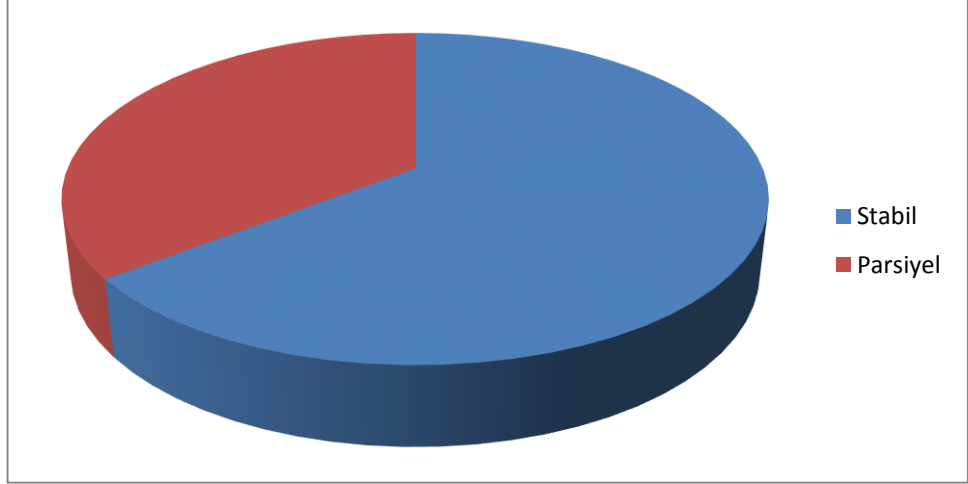
Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Kohlea D₁ tek frkeşdeğeri	9,6	2,8	10,7	3,6	13,8
Kohlea maks doz 2 eşdeğeri	28,2	15,1	30,9	4,7	69,0
Kohlea mean doz 2 eşdeğeri	19,8	14,6	16,4	3,0	59,6
Kohlea santral doz2 eşdeğeri	21,1	15,4	20,0	2,0	62,6
Akustik kanal 2 eşdeğer doz	44,6	12,2	45,2	5,7	62,5

4.2 Yanıt Değerlendirme

Hastaların tedavi yanıt değerlendirmeleri klinik ve radyolojik olarak ayrı ayrı incelendi. Klinik olarak hastalar son kontrollerindeki durumlarına göre parsiyel yanıt, tam yanıt, progrrese ve stabil olarak gruplandırıldı. Parsiyel yanıt hastanın tedavi öncesi klinik semptomlarında kısmi azalma, tam yanıt semptomların tamamen kaybolması, progresyon klinik semptom Őiddetinde ve/veya sayısında artış, stabil yanıt ise semptomların tedavi öncesi ve sonrası aynı Şekilde devam etmesi olarak tanımlandı. Bu değerlendirmeye göre; hastaların 3 (%10)'ünde tam cevap, 11(%36)'inde parsiyel cevap, 10(%33) hastada stabil klinik hastalık ve 6(%20) hastada progrrese klinik saptandı. Tümörler radyolojik yanıtlarına göre değerlendirildiğinde 11(%35,5) tümörde parsiyel cevap, 20 (%64,5) tümörde ise stabil cevap elde edildi.



Şekil 4.6. Klinik yanıt göre hasta sayılarının dağılımı



Şekil 4.7. Radyolojik yanıtta göre hasta sayılarının dağılımı

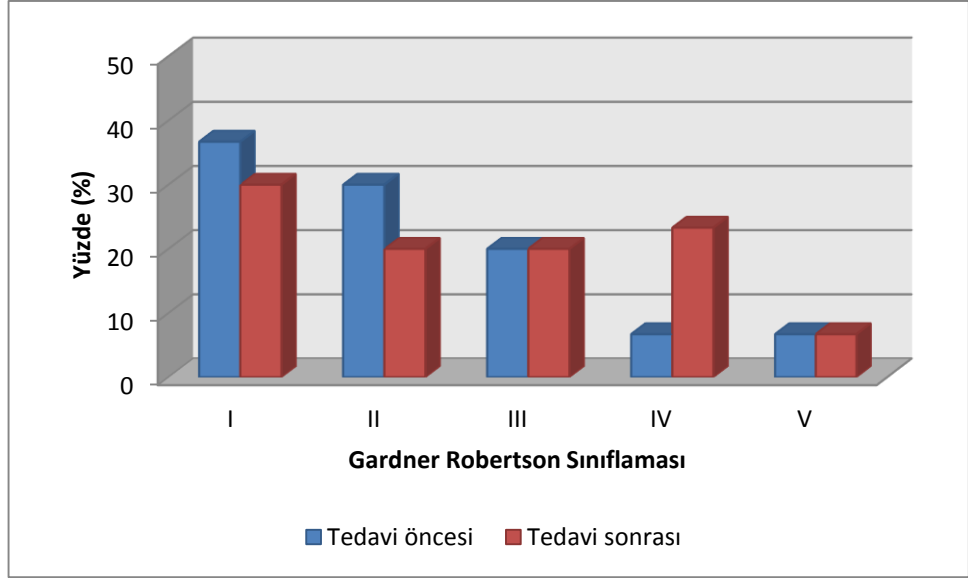
4.3. Toksikite Sonuçları

Tedavi sonrası hiçbir hastada akut komplikasyon izlenmedi. Hastaların tedavi öncesi trigeminal değerlendirmesi hipoestezi, normal ve hiperestezi şeklinde gruplandırılarak yapıldı. Tedavi öncesi yalnızca bir hastada duyu kaybı olduğu tespit edildi. Bu vakanın duyu kaybı tedavi sonrasında da aynı şekilde devam etti. Bunun dışında tedavi öncesi trigeminal duyu fonksiyonunun normal olduğu 3 vakadan 2'sinde hipoestezi ve 1 vakada da hiperestezi geliştiği gözlemlendi. Bu verilere dayanarak trigeminal toksisite oranının %10 olduğu saptandı.

Hastaların işitme değerlendirmesinin yapılabilmesi amacıyla tedavi öncesi ve son odyometri sonuçları ve hastanın tedaviden önce ve sonra hastalığın olduğu tarafla işitmesi (görsel yardım almadan iletişimin işitme yoluyla kurulabilmesi/aynı taraf kulakla telefonla konuşabilme kullanılabilir işitme(93), konuşamama ise kullanılamaz işitme olarak) tanımlandı.

Tablo 4.7. Gardner-Robertson skalası

SKOR	İŞİTME TANIMI	PTA(dB)	SD(%)
I	İyi-mükemmel	0-30	70-100
II	Kullanılabilir	31-50	50-69
III	Kullanılamaz	51-90	5-49
IV	Kötü	91-maks	1-4
V	İşitme yok	Test edilemez	0



Şekil 4.8. GRS' ye göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası dağılımları

Bu değerlendirmeye göre hastaların 11 (%35)'inde tedavi öncesi işitme düzeyi kullanılabilir düzeyde değildi. Bu hastalardan bir tanesinde tedavi sonrası işitmenin normale döndüğü izlenirken, kullanılabilir seviyede işitmesi olan 3 (3/20) hastanın işitme düzeyinin kullanılamaz düzeye gerilediği izlendi. İstatistiksel değerlendirmede Gardner-Robertson skorundaki düşüşler anlamlı bulundu ($p=0,042$). Gardner-Robertson skorundaki farklılığın aynı taraf kohleanın 1 cc'sinin aldığı dozun iki eşdeğeri (EQD₂, $\alpha/\beta=3$), kohlea maksimum doz iki eşdeğeri, kohlea mean doz 2 eş değeri ve kohlea santral doz 2 eşdeğeri verileriyle korelasyonu araştırılmış, ancak istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.8. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS'de değişim ile kohlea doz ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Değişim	
	<i>r</i> -değeri	<i>p</i> -değeri †
Kohlea D₁ tek frk eşdeğeri	0,129	0,498
Kohlea maks doz 2 eşdeğeri	0,137	0,470
Kohlea mean doz 2 eşdeğeri	0,082	0,665
Kohlea santral doz 2 eşdeğeri	0,105	0,580

Tablo 4.9. Tedavi öncesi ve sonrası GRS ve HB skorundaki değişim ile akustik kanal maksimum 2 eşdeğer dozu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
GRS		
Değişim	0,335	0,070
HB		
Değişim	0,277	0,139

Fasial sinir fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla hastaların House-Brackmann skorlama sistemi üzerinden değerlendirmesi yapıldı. Bir vaka dışında bütün hastaların House-Brackmann skoru tedavi öncesi 1 olarak kaydedildi. Tedavi öncesi skoru 4 olan vakanın tedavi sonrası durumunda belirgin değişiklik olmadı. Diğer hastalardan 4 (4/29)'ünde House Brackmann skorunda artış izlendi. Bu veriler değerlendirildiğinde fasial sinir toksisite oranı %13,3 olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak incelendiğinde House-Brackmann skorunda olan düşüşler anlamlı bulundu (p=0,046).

Tablo 4.10 House-Brackmann fasial sinir paralizi derecelendirme sistemi

Grade 1	Tüm sahalarda normal, simetrik fonksiyon.
Grade 2	Yalnızca yakın inspeksiyonda fark edilebilen hafif güçsüzlük ; minimal efor ile göz kapatılabiliyor; maksimal efor ile gülme sırasında hafif asimetri; zorlukla fark edilebilen sinkinezis; kontraktür veya spazm yok.
Grade 3	Disfigürasyona yol açmayan bariz güçsüzlük ; kaşını kaldıramayabilir; maksimal efor ile göz tam kapatılabiliyor; güçlü ancak asimetrik ağız hareketi var; bariz ancak disfigürasyona yol açmayan sinkinezis, kütle hareketi veya spazm var.
Grade 4	Bariz ve disfigürasyona yol açan güçsüzlük ; kaş kaldırmıyor; maksimal efor ile göz tam kapatılmıyor ve ağız hareketleri asimetrik; şiddetli sinkinezis, kütle hareketi veya spazm.
Grade 5	Zorlukla fark edilebilen hareket ; göz tam kapatılmıyor, ağız köşesinde hafif hareket var; sinkinezis, kontraktür ve spazm genellikle yok.
Grade 6	Hiç hareket yok ; tonus kaybı; sinkinezis, kontraktür veya spazm yok.

Tablo 4.11. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası GRS, HB ve yakın hafıza puanları ve kullanılabilir işitme durumunda değişiklik

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p-değeri	Değişim
GRS	2 (1-5)	2,5 (1-5)	0,042 †	0 (-2 - 3)
HB	1 (1-4)	1 (1-6)	0,046 †	0 (-1 - 5)
Yakın hafıza puanı	6 (5-6)	6 (4-6)	0,564†	0 (-1 - 1)
Kullanılabilir işitme	20 (%66,7)	17 (%56,7)	0,375‡	-

Gardner - Robertson skoru ($p=0,095$) ve House-Brackmann skorundaki düşüşle ($p=0,36$) komorbid metabolik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak ilişki bulunamamıştır. Bunun metabolik hastalığı olan hasta sayısının az ($n=6$) olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 4.12. Komorbid hastalık varlığına göre tedavi öncesi GRS, HB ve yakın hafıza puanları ile tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS, HB ve yakın hafıza puanlarındaki değişimlerin incelenmesi

Değişkenler	Yandaş hastalık yok	Yandaş hastalık var	p-değeri †
Tedavi öncesi			
GRS	2 (1-5)	2 (1-5)	0,494
HB	1 (1-4)	1 (1-1)	0,900
Yakın hafıza	6 (5-6)	6 (5-6)	0,854
Değişim			
GRS	0 (-2 - 3)	1 (0-2)	0,104
HB	0 (-1 - 5)	0 (0-4)	0,374
Yakın hafıza	0 (-1 - 0)	0 (0-1)	0,384

Hastalara nöroloji uzmanı tarafından 6 kelimelik yakın hafıza testi yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası skorları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,564$).

Tablo 4.13. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası GRS, HB ve Yakın hafıza test puanlarındaki değişim ile GTV, PTV, Koos klasifikasyonu ve maksimum tm çapı ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	GTV	PTV	Koos klasifikasyonu	Maks tümör çapı
GRS				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,081	-0,203	0,129	0,150
<i>p-değeri †</i>	0,671	0,283	0,498	0,430
HB				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,139	0,356	0,083	0,152
<i>p-değeri †</i>	0,463	0,053	0,664	0,423
Yakın hafıza				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,004	0,093	0,181	0,097
<i>p-değeri †</i>	0,985	0,632	0,348	0,618

4.4. Doz dağılımlarının karşılaştırılması

Hastaların Ray-Tracing algoritması ile yapılan tedavi planları nCI değerleri sabitlenerek Monte Carlo algoritması ile tekrar hesaplandı. Hedef, kohlea, hipokampus ve tüm beyin dozları, MU, HI, CI, reçetelenen izodoz ve coverage değerleri karşılaştırıldı.

Ray-Tracing ve Monte Carlo yöntemiyle elde edilen ölçümlere ait ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Tablo 4.14.'de incelenmiştir. Ray-Tracing ölçümlerine göre Monte Carlo ile elde edilen ortalama coverage ve izodoz düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşükken HI, MU ve hedef maks ortalama değerler istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer klinik ölçümler yönünden Ray-Tracing ile Monte Carlo algoritmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan klinik ölçümler

Değişkenler	Ray-Tracing	Monte Carlo	p-değeri †	Fark
Coverage	97,4±1,79	95,1±5,16	0,012	-2,3±4,9
Reçetelenen İzodoz	85,3±6,25	82,3±5,82	<0,001	-3,0±4,0
HI	1,18±0,090	1,22±0,093	<0,001	0,04±0,06
CI	1,54±0,34	1,54±0,39	0,993	0,00±0,19
nCI	1,58±0,34	1,59±0,31	0,635	0,01±0,09
MU	19538,8±9970,4	24163,7±12180,2	0,012	4624,9±9585,1
Hedef maks	1998,7±295,1	2060,9±326,2	0,007	62,2±119,0
Hedef mean	1842,4±256,8	1860,4±289,6	0,321	18,0±99,2
Hedef min	1502,3±374,9	1552,0±274,6	0,337	49,7±283,2
Kohlea maks doz	1496,9±460,4	1518,8±460,7	0,286	21,9±112,5
Kohlea mean doz	1151,2±511,3	1153,4±507,1	0,919	2,2±122,3
İpsi hipo maks	913,1±511,5	885,3±535,6	0,367	-27,8±169,4
İpsi hipo mean	419,8±306,2	401,6±342,1	0,455	-18,2±133,9
Bil hipo mean	271,8±193,4	257,3±212,8	0,339	-14,5±83,5
Bil hipo D ₂	792,7±477,2	778,4±509,3	0,660	-14,3±179,4
Kohlea V ₃	126,2±45,7	161,8±197,7	0,322	35,6±193,9
Kohlea D ₁	1461,8±468,8	1448,1±465,0	0,734	-13,7±222,0
Tüm beyin V ₁₀	61,9±268,5	11,0±14,1	0,301	-50,9±269,7

Tablo 4.15. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerin birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Coverage	0,326	0,073
Reçetelenen İzodoz	0,785	<0,001
HI	0,789	<0,001
CI	0,871	<0,001
nCI	0,965	<0,001
MU	0,642	<0,001
Hedef maks	0,932	<0,001
Hedef mean	0,941	<0,001
Hedef min	0,659	<0,001
Kohlea maks doz	0,970	<0,001
Kohlea mean doz	0,971	<0,001
İpsi hipo maks	0,949	<0,001
İpsi hipo mean	0,921	<0,001
Bil hipo mean	0,920	<0,001
Bil hipo D ₂	0,936	<0,001
Kohlea V ₃	0,198	0,295
Kohlea D ₁	0,887	<0,001
Tüm beyin V ₁₀	-0,057	0,762

Tablo 4.15 'de Ray-Tracing ve Monte Carlo yöntemiyle elde edilen ölçümler arasındaki korelasyon analizi sonuçları yer almaktadır. Coverage, kohlea V₃ ve tüm beyin V₁₀ hariç geriye kalan diğer tüm ölçümlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon saptanmıştır (p<0,001).

Ray-Tracing ve Monte Carlo yöntemiyle elde edilen ölçümler arasındaki uyumun önemliliğini incelemek için Sınıf içi Korelasyon Katsayısı ve %95 Güven Aralıkları hesaplanarak incelendi (Tablo .4.16). Coverage, kohlea V₃ ve tüm beyin V₁₀ hariç geriye kalan diğer tüm ölçümler yönünden Ray-Tracing ile Monte Carlo ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak uyumlu bulundu (p<0,001).

Tablo 4.16. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan klinik ölçümlerin güvenilirlik (uyum analizi sonuçları) düzeyleri

	SKK	%95 Güven aralığı		p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır	
Coverage	0,114	-0,242	0,444	0,265
Reç. İzodoz	0,683	0,441	0,833	<0,001
HI	0,687	0,448	0,835	<0,001
CI	0,867	0,745	0,934	<0,001
nCI	0,963	0,925	0,982	<0,001
MU	0,571	0,280	0,766	<0,001
Hedef maks	0,910	0,823	0,955	<0,001
Hedef mean	0,934	0,869	0,968	<0,001
Hedef min	0,629	0,362	0,802	<0,001
Kohleamaks doz	0,970	0,939	0,985	<0,001
Kohleamean doz	0,972	0,943	0,986	<0,001
İpsi hipomaks	0,948	0,896	0,974	<0,001
İpsi hipomean	0,916	0,835	0,958	<0,001
Bil hipomean	0,916	0,834	0,958	<0,001
Bil hipo D ₂	0,936	0,872	0,968	<0,001
Kohlea V ₃	0,087	-0,273	0,427	0,320
Kohlea D ₁	0,890	0,786	0,945	<0,001
Tüm beyin V ₁₀	-0,008	-0,352	0,341	0,516

Her iki algoritmada hesaplanan hedef ve kritik organ dozlarıyla GTV, PTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. İlk inceleme GTV ile yapılmıştır. GTV'deki artışla Monte Carlo ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde GTV deki artışla ölçülen hedef maksimum, hedef mean, aynı taraflı hipokampus maksimum ve mean, bilateral hipokampus mean ve D₂ dozları, ve son olarak tüm beyin V₁₀ değerinde istatistiksel anlamlı korelasyon saptanırken; Ray-Tracing ile hesaplanan aynı değerlerden hedef maksimum ve mean değerlerinde bu ilişki gösterilememiştir.

Tablo 4.17. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle GTV arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Ray-Tracing		Monte Carlo	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Hedef maks	0,230	0,213	0,433	0,015
Hedef mean	0,185	0,320	0,406	0,023
Hedef min	0,121	0,515	0,255	0,166
Kohlea maks doz	-0,138	0,461	-0,152	0,416
Kohlea mean doz	-0,158	0,395	-0,111	0,551
İpsi hipo maks	0,751	<0,001	0,795	<0,001
İpsi hipo mean	0,784	<0,001	0,853	<0,001
Bil hipo mean	0,628	<0,001	0,708	<0,001
Bil hipo D₂	0,683	<0,001	0,733	<0,001
Kohlea V₃	0,328	0,077	0,293	0,116
Kohlea D₁	-0,124	0,506	-0,260	0,157
Tüm beyin V₁₀	0,785	<0,001	0,899	<0,001

PTV'deki değişimle Ray-Tracing ve Monte Carlo ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde PTV'deki artışla ölçülen aynı taraflı hipokampus maksimum dozu ve bilateral hipokampus mean dozlarında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.18. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle PTV düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Ray-Tracing		Monte Carlo	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Hedef maks	-0,075	0,689	0,052	0,780
Hedef mean	-0,103	0,583	0,094	0,617
Hedef min	0,029	0,878	0,079	0,671
Kohleamaks doz	0,003	0,989	0,013	0,944
Kohleamean doz	0,106	0,570	0,082	0,659
İpsi hipomaks	0,370	0,041	0,405	0,024
İpsi hipomean	0,335	0,065	0,313	0,087
Bil hipomean	0,356	0,049	0,389	0,030
Bil hipo D₂	0,345	0,057	0,330	0,070
Kohlea V₃	0,156	0,410	0,157	0,408
Kohlea D₁	0,005	0,978	0,063	0,735
Tüm beyin V₁₀	0,265	0,150	0,278	0,130

Ölçümlerle koos klasifikasyonu korelasyonu incelemesinde istatistiksel anlamlı ilişki her iki algoritmada da hipokampus dozlarında pozitif yönde izlenmiştir.

Tablo 4.19. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle koos klasifikasyonu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Ray-Tracing		Monte Carlo	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Hedef maks	0,167	0,369	0,341	0,061
Hedef mean	0,164	0,378	0,322	0,078
Hedef min	0,023	0,902	0,209	0,259
Kohlea maks doz	-0,108	0,562	-0,141	0,448
Kohlea mean doz	-0,183	0,324	-0,132	0,480
İpsi hipo maks	0,644	<0,001	0,665	<0,001
İpsi hipo mean	0,681	<0,001	0,739	<0,001
Bil hipo mean	0,606	<0,001	0,682	<0,001
Bil hipo D₂	0,600	<0,001	0,621	<0,001
Kohlea V₃	0,167	0,377	0,155	0,414
Kohlea D₁	-0,119	0,523	-0,265	0,150
Tüm beyin V₁₀	0,702	<0,001	0,749	<0,001

Son olarak maksimum tümör çapı ve ölçümler arasındaki korelasyon değerlendirilmiş anlamlı korelasyon hipokampus ve tüm beyin V_{10} değerleri arasında saptanmıştır.

Tablo 4.20. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerle maksimum tümör çapı arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Ray-Tracing		Monte Carlo	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Hedef maks	0,125	0,504	0,308	0,092
Hedef mean	0,091	0,626	0,285	0,121
Hedef min	-0,013	0,945	0,117	0,529
Kohleamaks doz	-0,140	0,454	-0,183	0,325
Kohleamean doz	-0,167	0,371	-0,128	0,493
İpsi hipomaks	0,691	<0,001	0,739	<0,001
İpsi hipomean	0,700	<0,001	0,782	<0,001
Bil hipomean	0,596	<0,001	0,676	<0,001
Bil hipo D₂	0,627	<0,001	0,677	<0,001
Kohlea V₃	0,264	0,159	0,235	0,211
Kohlea D₁	-0,131	0,482	-0,283	0,123
Tüm beyin V₁₀	0,653	<0,001	0,784	<0,001

Ray-Tracing ve Monte Carlo ölçümleri arasındaki farklılıkların GTV, PTV, koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapları arasındaki ilişki incelenmiştir. GTV'deki artışla iki algoritmanın ölçüm farklılıkları artış göstermektedir ancak bu ilişki PTV'deki artışla gösterilememiştir. Bunun bazı klinisyenlerin PTV marjı vermemesi ve direk GTV hedeflenmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Tablo 4.21. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritmaları ile yapılan ölçümlerin farkı ile GTV ve PTV düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	GTV		PTV	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Coverage	-0,181	0,331	-0,276	0,133
Total MU	-0,150	0,421	0,172	0,354
Hedef maks	0,466	0,008	0,079	0,673
Hedef mean	0,390	0,030	-0,087	0,643
Hedef min	0,316	0,083	-0,092	0,624
Kohleamaks doz	-0,224	0,226	-0,044	0,814
Kohleamean doz	0,097	0,605	-0,023	0,903
İpsi hipomaks	0,239	0,195	0,110	0,555
İpsi hipomean	0,356	0,050	0,228	0,217
Bil hipomean	0,340	0,062	0,184	0,322
Bil hipo D₂	0,314	0,085	0,022	0,905
Kohlea V₃	0,074	0,697	0,105	0,581
Kohlea D₁	-0,209	0,258	-0,111	0,552
Tüm beyin V₁₀	0,001	0,995	0,128	0,493

Hedef maksimum ve minimum değerlerindeki ölçüm farklılıklarıyla koos klasifikasyonu ve maksimum tümör çapı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hipokampus ölçümleri (aynı taraf hipokampus mean ve bilateral hipokampus D₂) arasındaki farklılıkla maksimum tümör çapı arasında da pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4.22. Ray-Tracing ve Monte Carlo algoritması ile yapılan ölçümlerin farkı ile koos klasifikasyonu ve maksimum tümör boyutu arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Koos klasifikasyonu		Maksimum tümör çapı	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri</i> †
Coverage	-0,051	0,784	-0,114	0,542
Total MU	-0,159	0,392	-0,020	0,915
Hedef maks	0,360	0,046	0,392	0,029
Hedef mean	0,315	0,085	0,343	0,059
Hedef min	0,382	0,034	0,406	0,024
Kohlea maks doz	-0,199	0,284	-0,190	0,307
Kohlea mean doz	0,127	0,494	0,102	0,583
İpsi hipo maks	0,145	0,436	0,341	0,061
İpsi hipo mean	0,283	0,123	0,398	0,026
Bil hipo mean	0,323	0,076	0,350	0,054
Bil hipo D₂	0,275	0,135	0,385	0,032
Kohlea V₃	0,057	0,766	-0,008	0,967
Kohlea D₁	-0,180	0,334	-0,187	0,314
Tüm beyin V₁₀	-0,149	0,424	0,013	0,945

5. TARTIŞMA

Çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Haziran 2009 - Eylül 2014 tarihleri arasında vestibuler schwannom tanısı ile CyberKnife® (Accuray, Sunnyvale) cihazında stereotaktik radyocerrahi ve stereotaktik radyoterapi uygulanan hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmeleri ve plan verileri kullanılarak yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve son kontrollerine ait işitme değerlendirmesi (Gardner-Robertsonskası), 7.kranial sinir motor fonksiyon değerlendirmesi (House-Brackmann skalası), 5. kranial sinir duyu değerlendirmesi ve hasta plan verilerinin Monte Carlo algoritması ile değerlendirilmesi sonucu çıkan sonuçların karşılaştırılması yapılmıştır.

5.1. Hastalık kontrolü

Hastaların tedavi cevabı radyolojik olarak değerlendirildiğinde %64,5 stabil, %35,5 parsiyel cevap oranlarıyla %100 lokal kontrol elde edilmiştir. Klinik olarak progrese olan hasta grubunda radyolojik olarak korelasyon olmaması, klinikteki bozulmanın tümörün lokal etkisine veya tedavi toksisitesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Radyolojik cevap oranı, son dönemlerde yapılan SRC ve FSRT ile vestibuler schwannom tedavisinin incelendiği çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Benghiat ve ark. (107) yaptığı yeni bir çalışmada 99 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 2002-2012 yılları arasında Brain Labsoftware (Brain Scan 5.03) kullanılarak tedaviye alınan hastalara GTV volümüne tek doz 12 Gy reçete edilmiştir. Çalışmaya toksisite değerlendirmesini yapabilmek amacıyla 12 ay ve üzerinde takibi olan hastaların dahil edildiği belirtilmiştir. Hastalar medyan 2,4 yıl takip edilmiştir. Lokal kontrol tanımı salvaj cerrahinin gerekmemesi şeklinde tanımlanmış; 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ve lokal kontrol %100 olarak verilmiştir.

GammaKnife ile yapılmış başka bir SRC çalışmasında (112), 40 vakaya 12-13 Gy % 50'lik izodozda SRC uygulanmış lokal kontrol tümörde 2 mm ve üzeri büyüme olmaması veya tümörün ek tedavi gerektirmemesi olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre medyan 24,7 (3,4-49,1) aylık takipte lokal kontrol oranı %100 olarak raporlanmıştır.

Henüz yeni yayınlanmış ve 379 vakanın dahil edildiği Boari ve ark. (113) yaptığı çalışmada GammaKnife ile SRC medyan 13 Gy (11-15) uygulanmış, lokal kontrol oranı

medyan 69,5 aylık takipte %97,1 olarak raporlanmıştır. Yine geniş bir vaka serisine sahip olan Lunsford ve ark.(114) yaptığı 829 vakalık çalışmada lokal kontrol ek tedavi gerekmemesi olarak tanımlanmış ve bu tanıma göre 10 yılda lokal kontrol oranı %97 olarak belirtilmiştir. Çalışma 1987-2002 arası alınan hastaları kapsamakta olduğundan reçetelenen doz dönemsel farklılık göstermiş bununla birlikte medyan SRC dozu 13 Gy (10-20 Gy) olarak rapor edilmiştir.

Lokal kontrol sonuçları konvasiyonel dozlarda radyoterapi uygulanan serilerle de benzerlik göstermektedir. McClelland ve ark.(110) yaptığı bir çalışmada 1999-2005 yılları arası konvasiyonel dozlarla radyoterapi alan (59 Gy- 1,8 Gy/frk) 20 hasta dahil edilmiş, lineer akseleratörle stereotaktik radyoterapi uygulandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada medyan tümör çapı 2,1 cm olarak raporlanmıştır. Vaka sayısı az olmakla birlikte çalışma sonucunda %100 lokal kontrol rapor edilmiştir.

Benzer dozların uygulandığı daha geniş bir seride (60) lokal kontrol oranları 3 yılda %94,3, 5 yılda %93 olarak rapor edilmiştir. Çalışmaya 106 hasta dahil edilmiş medyan total doz 57,6 medyan fraksiyon dozu 1,8 Gy olduğu rapor edilmiştir.

Son zamanlarda yayınlanan tek merkezli bir çalışmada (109) vestibular schwannom hastaları prospektif olarak değerlendirilmiş, tümör kontrolü, radyoterapiye bağlı nöropati gelişimi, işitmenin korunması, hidrosefali insidansının belirlenmesi ve V/P şant gereksiniminin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya 1996-2009 yılları arasında fraksiyone stereotaktik radyoterapi ile tedavi verilmiş 158 hasta dahil edilmiştir. Araştırmacılar ikincil sonlanım noktası olarak tinnitus, imbalans, vertigo, kulak ve mastoid ağrıları ve trigeminal/fasial sinir yetersizliklerinin değerlendirilmesini belirlemişlerdir. Medyan 60 ay takip sonrası hastaların yalnızca %2'sinde progresyon saptanmıştır.

İki farklı dozun etkinlik ve toksisitesini araştıran bir çalışmada (111) 50,4Gy (1,8 Gy/frk) ve 46,8 Gy (1,8 Gy/frk) dozları karşılaştırılmış ve her iki grupta da %100'e varan lokal kontrol sağlandığı raporlanmıştır.

Stereotaktik radyocerrahi ve konvasiyonel dozda uygulanan stereotaktik radyoterapinin karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Combs ve ark. yaptığı 200 hasta-202 tümörlük bir çalışmada 37 tümöre stereotaktik radyocerrahi uygulanırken; 165 tümöre konvasiyonel dozda FSRT uygulanmıştır. Lokal kontrol sonuçlarına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı rapor edilmiştir. Stereotaktik

radycerrahi uygulanan kolda 2 progresyon vakası bildirilmiş ve tedavi dozları tek fraksiyonda 16 Gy ve 20 Gy olarak raporlanmıştır.

Birçok çalışmada hem SRC hem de konvansiyonel dozda FSRT uygulanan çalışmalarda %90 üzeri lokal başarı oranları verilmiştir. Lokal kontrol tanımları çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte genellikle ek tedavi gereksinimi olmaması lokal kontrol olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise lokal kontrol tanımı; tümör boyutunda radyolojik olarak tespit edilen %20 ve üzeri büyüme olmamasıdır. Çalışma lokal kontrol sonuçları literatüre uymakla birlikte bu çalışmada fraksiyonasyon şeması farklı ve takip süresi daha kısadır. FSRT' nin 3-5 fraksiyonda uygulandığı vaka serisi literatürde azdır (108).

5.2. Toksikite

5.2.1 İşitmenin Korunması

Vestibuler schwannom tedavisinde lokal kontrol kadar önem verilen bir husus da kranial sinir toksisitesinden; özellikle de en çok etkilenen kohlea ve kohlear sinir toksisitesinden kaçınmaktır. Özellikle kohlear sinir hem tümör yerleşimi hem de tedaviye bağlı toksisite nedeniyle oldukça risk altındadır. Bu nedenle başvuran hastaların büyük çoğunluğu kliniğe tek taraflı işitme kaybı şikayeti ile başvurumaktadırlar.

SRS sonrası hasar mekanizması net olarak belirlenememekle birlikte radyasyona bağlı direkt hasar, vasküler hasar ve tümör ilişkili etkilere bağlı olarak işitme kaybı geliştiği düşünülmektedir. Bu çalışmada hastaların işitme fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla hastaların Gardner-Robertson skoruna ve hastanın görsel iletişim olmadan tümör tarafındaki kulağıyla işitmesine (telefonla konuşabilme) bakılmış hastalar tedavi öncesi ve sonrası kullanılabilir işitme ve kullanılamaz işitme olarak iki gruba ayrılmıştır. Gardner-Robertson skorundaki değişim tedavi öncesi ve sonrasına göre değerlendirilmiş ve skordaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kullanılabilir düzeyde işitmesi olan 19 hastadan 4'ünde tedavi sonrası kullanılamaz düzeyde işitmeye gerileme gözlenirken tedavi öncesi ani işitme kaybı şikayetiyle başvuran bir hastada tedavi sonrası işitme düzeyinin kullanılabilir seviyeye yükseldiği izlenmiştir. İşitme fonksiyon kaybı oranı %15,7 olarak hesaplanmıştır. .GRS farkının GTV, PTV, koos klasifikasyonu ve

maksimum tümör çapı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak PTV ile korelasyon eğilimi bulunmaktadır.

Kullanılabilir düzeyde işitmesi olan 40 vakanın SRC sonuçlarının değerlendirildiği Baschnagel ve ark.(112) çalışmalarında 1,2 ve 3 yıllık kullanılabilir işitme düzeyinin devam oranları sırasıyla %93, %77, %73 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızdaki medyan 20 aylık takip süresi göz önüne alındığında işitme düzeyinin korunması daha yüksek bulunmuştur. Ancak; tipik olarak işitme kaybının tedavi sonrası ilk 3 yıl içinde geliştiğini bildiren yayınlar (107) mevcuttur ve bu nedenle daha uzun takip süresi gerekmektedir. Bu çalışmada kullanılabilir düzeyde işitmenin kaybı ile yaş, tümör boyutu, tedavi öncesi PTA değeri, tedavi öncesi SD değeri ve maksimum kohlea dozu ile değerlendirilmiş ve istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise GRS de yükselmenin kohlea ve akustik kanal dozları ile ilişkisine bakılmıştır. Farklı fraksiyonasyon şemaları ile tedavi edilen vakalar olmasından ötürü kohlea maksimum doz 2 eşdeğeri, kohlea mean doz 2 eşdeğeri, kohlea santral doz 2 eş değeri, ve akustik kanal maksimum doz iki eşdeğeri değişkenleri ile GRS değişiminde korelasyon olup olmadığına bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. FSRT ile yapılan 155 vakalık bir seride de işitme kaybıyla koos klasifikasyonu ve kohleanın aldığı dozlar arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (109).

Kohleanın tehdit altında olmadığına ispatlandığı bir doz seviyesi henüz tanımlanmamıştır. Çoğu çalışmada tek fraksiyonlu tedavilerde kohlea dozunun >4 Gy olması artmış işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (63, 115, 116, 117).

FSRT ve SRC tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı Combs ve ark. (93) ait çalışmada ise tek fraksiyonda 13 Gy ve altında tedavi uygulanan hastalarla FSRT uygulanan gruptaki işitme korunma düzeyi karşılaştırılabilir seviyede iken 13 Gy üzeri alan vakalarda işitmenin istatistiksel anlamlı oranda etkilendiği gösterilmiştir (p=0,03). Çalışmamızda tek reaksiyon tedavi alan hastaların dozları literatür ile uyumlu (10-13Gy) iken vakaların hepsinde kullanılabilir düzeyde işitme korunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer şekilde Baschnagel ve ark. (112)'lerinin vestibular schwannomlarda radyoterapi sonrası yaşam kalitesinin değerlendirildiği 81 hasta ile yapılan çalışmada, hastalara kranial sinir semptom değerlendirmesi ve beyin tümörlerine yönelik özel bir anket hazırlanmış (Heidelberg SYQOL Inventory :

questionnaire on symptom control, outcome and quality of life) ve bu anket üzerinden hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Çalışmada medyan takip süresi 92 ay olarak bildirilmekle birlikte , FSRT ve SRC kolları arasında lokal kontrol açısından fark bulunmadığı; ancak işitme hasarının SRC kolunda daha fazla olduğu raporlanmıştır. SRC uygulanan grupta ≤ 13 Gy alan hasta alt grubuyla FSRT kolu karşılaştırıldığında ise işitme korunmasının karşılaştırılabilir düzeyde olduğu vurgulanmıştır.

5.2.2 Fasial Sinir Korunması

Fasial sinir, vestibuler sinir yakın komşuluğu nedeniyle tümör ve tedavi toksisitesi riski altında olan diğer kranial sinirdir. Etkilenen hastalarda büyük oranda motor fonksiyonu etkilenebilmekle birlikte tat duyusunda kayıpla gelen vakalarda olabilmektedir. Bu seride hastalar fasial sinir fonksiyon değerlendirmesi açısından HB skoru ile tedavi öncesi ve son kontrollerinde değerlendirilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası HB skorları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulunan bu farklılığın GTV, PTV; koosklasifikasyonu ve maksimum tümör çapı ile ilişkisi değerlendirilmiş ve anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Fasial sinir toksisitesi gelişiminde tümör boyutunun etkin olduğunu gösteren cerrahi ve radyoterapi çalışmaları bulunmaktadır. Koosklasifikasyon 3-4 grubunda olan 52 vaka içeren cerrahi bir seride translabirint ve retrosigmoid yaklaşımla hastalara cerrahi uygulanmış ve %90 üzerinde fasial sinir korunma oranları rapor edilmiştir (118). FSRT ve SRC'nin karşılaştırıldığı 200 vakalık seride fasial sinir toksisite gelişim oranı %4 olarak belirtilmiştir. İki tedavi yöntemi ayrı ayrı değerlendirildiğinde SRC kolunda fasial sinir toksisitesi %17, FSRT kolunda %2'dir. GammaKnife SRC uygulanan 40 vakalık seride ise fasial toksisite görülmediği belirtilmiştir.

Benghiat ve ark.(112).Lineer akseleratörle 12 Gy tek fraksiyon tedavi uyguladıkları seride 3 vakada geçici 2 vakada ise kalıcı fasial nöropati raporlamışlardır.

5.2.3 Trigeminal Sinir Korunması

Çalışmada trigeminal toksisite oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Eski SRC çalışmalarında trigeminal toksisite oranları %60 (%15-%60)'lara varmaktadır (11, 46, 47, 48, 50, 51). Toksiste oranlarının bu denli yüksek olması reçetelenen dozların azaltılmasına yol açmış ve toksisite oranlarında düşme sağlanmıştır. 2000'li yıllarda

yapılan çalışmalarda reçete edilen dozlar 13 Gy'e çekilmiş ve trigeminal sinir koruma oranları %95'lerin üzerine çıkmıştır (21,93,119). Çalışmada saptanan trigeminal toksisite oranları güncel çalışmalara göre yüksek görünmektedir. Trigeminal toksisite saptanan hastaların yalnızca 1 tanesinde radyoterapi öncesi cerrahi hikayesi bulunmaktadır. Eşlik eden komorbid metabolik hastalığı varlığı ile trigeminal toksisite gelişimi riskinin arttığını belirten çalışmalar olmakla birlikte bizim serimizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (107).

5.2.4 Doz Dağılımlarının Monte Carlo ve Ray-Tracing Algoritmalarıyla Karşılaştırılması

Hastaların tedavi planları Monte Carlo algoritması ile tekrar hesaplanmış ve ölçümler arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Monte Carlo'nun CyberKnife sistemlerinde uygulanmaya başlamasından sonra özellikle doku dansitesi farklılığı olan akciğer tümörlerinde bir çok çalışma yapılmış ve akciğer tümör tedavilerinde önemli farklar ortaya çıkmıştır (120,121,122,123). Farklı doku dansitesindeki anatomik bölgeler amacından yola çıkarak kafa tabanı tümörlerinde iki algoritma arasındaki farkı değerlendiren çalışmalar dizayn edilmiştir (124).

Bu vaka serisinde 31 tümörün tedavi plan ve Monte Carlo algoritması ile hesaplanan doz dağılımları ve aralarındaki farkın incelenmesi hedeflenmiştir. Ray-Tracing ve Monte Carlo ile elde edilen verilerin ortalama değerler yönünden farkının önemliliği incelenmiş, coverage, reçetelenen izodoz, HI, total MU ve hedef maksimum dozları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Coverage ve izodoz değerleri Monte Carlo algoritmasında daha az ölçülürken diğer değerler Monte Carlo algoritmasıyla hesaplandığında daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

İki algoritmanın korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise coverage, kohlea V_3 değeri ve tüm beyin V_{10} ölçümleri korelasyon göstermemektedir. Yapılan ölçümlerin uyum analizi incelendiğinde ise yine aynı değişkenlerde uyum saptanmamıştır.

Sonuçlar değerlendirildiğinde ölçümler arasındaki farkların ve p değerlerinin akciğer tümörlerindeki kadar büyük farklılıklar göstermemekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Radyoterapi vestibuler schwannom tanılı hastaların tedavisinde noninvaziv olması ve cerrahiye göre karşılaştırılabilir lokal kontrol ve toksisite oranlarıyla önemli bir tedavi seçeneğidir. Farklı doz ve tedavi şemaları olmakla birlikte güncel SRC/SRT dozları kısa süreli ve güvenilir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir. Net sonuçlar ve randomize çalışmalar yoktur.

Yüksek doz ve keskin doz düşüşü uygulanan SRC/SRT tedavilerinde doz hesaplamalarındaki doğruluğun önemi aşikardır. Yeni geliştirilen ve mevcut algoritmaya oranla daha doğru olduğu gösterilen Monte Carlo algoritmasının bu tümörlerin tedavindeki önemi tartışmalı olup daha geniş serilerle çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Fortnum H, O'Neill C, Taylor R, et al. The Role Of Magnetic Resonance Imaging in the Identification Of Suspected Acoustic Neuroma: A Systematic Review Of Clinical And Cost Effectiveness And Natural History. *Health Technol Assess* 2009;13:1–154
2. Murphy ES, Suh JH., Radiotherapy For Vestibular Schwannomas: A Critical Review. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 79, No. 4, Pp. 985–997, 2011
3. Hoistad DL, Melnik G, Mamikoglu B, et al. Update on conservative management of acoustic neuroma. *Otol Neurotol* 2001; 22:682–685
4. Shin YJ, Fraysse B, Cognard C, et al. Effectiveness of conservative management of acoustic neuromas. *Am J Otol* 2000;21: 857–862
5. Yoshimoto Y. Systematic review of the natural history of vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 2005;103:59–63
6. Flint D, Fagan P, Panarese A. Conservative management of sporadic unilateral acoustic neuromas. *J Laryngol Otol* 2005; 119:424–428
7. Hajioff D, Raut VV, Walsh RM, et al. Conservative management of vestibular schwannomas: Third review of a 10-year prospective study. *Clin Otolaryngol* 2008;33:255
8. Perry BP, Gantz BJ, Rubinstein JT. Acoustic neuromas in the elderly. *Otol Neurotol* 2001;22:389–391.
9. Piazza F, Frisina A, Gandolfi A, et al. Management of acoustic neuromas in the elderly: retrospective study. *Ear Nose Throat J* 2003;82:374–378.
10. Stangerup SE, Caye-Thomasen P, Tos M, et al. Change in hearing during « wait and scan » management of patients with vestibular schwannoma. *J Laryngol Otol* 2008;122:673–681.
11. Leksell L. A note on the treatment of acoustic tumours. *Acta Chir Scand* 1971;137:763–5.
12. M.B. Liu, N. Eclöv, N. Trakul, M. Diehn, P. G. Maxim, S. Dieterich, B. W. Loo, Ray-trace Calculation Significantly Overestimates Dose Compared To Monte Carlo Calculation In CyberKnife Stereotactic Ablative Radiotherapy Of Lung Tumors. *Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting* , p 334
13. Xu Q, Chen Y, Grimm Y, LaCouture T. Comparison of Monte Carlo and Ray-Tracing Dose Calculation for CyberKnife based Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI). *Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting* , p 2110
14. Hawksorth M, Qureshi H, Xiang M, Truong L. et al. Ray-Trace is Inferior to Monte Carlo Dose Calculation Algorithm for Intracranial Robotic Radiosurgical

Treatment: A Comparative Dosimetry Study. Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting

15. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (**RTOG 0933**): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3810-6
16. Radiosurgery Practice Guideline Initiative; Stereotactic Radiosurgery for Patients with Vestibular Schwannomas, radiosurgery practice guideline report by IRSA May 2006
17. Roberson JB, Brackmann DE, Hitselberger WE: Acoustic neuroma recurrence after suboccipital resection: management with translabyrinthine resection. *Am J Otol* 17:307-311, 1996
18. Sanna M, Khrais T, Russo A, et al. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113:156-163, 2004
19. Samii M, Matthies C. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the facial nerve—preservation and restitution of function. *Neurosurgery* 40:684-694; discussion 694-695, 1997
20. Matthies C, Samii M. Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for intraoperative monitoring of auditory function in 200 cases. *Neurosurgery* 40:459-466; discussion 466-468, 1997
21. Myrseth E, Moller P, Pedersen PH, et al. Vestibular schwannomas: clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 56:927-935; discussion 927-935, 2005
22. Zhang X, Fei Z, Chen YJ, et al. Facial nerve function after excision of large acoustic neuromas via the suboccipital retrosigmoid approach. *J Clin Neurosci* 12:405-408, 2005
23. Chee GH, Nedzelski JM, Rowed D. Acoustic neuroma surgery: the results of long-term hearing preservation. *Otol Neurotol* 24:672-676, 2003
24. Maw AR, Coakham HB, Ayoub O, et al. Hearing preservation and facial nerve function in vestibular schwannoma surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28:252-256, 2003
25. Sanna M, Khrais T, Russo A, et al. Hearing preservation surgery in vestibular schwannoma: the hidden truth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 113:156-163, 2004
26. Bani A, Gilsbach JM. Incidence of cerebrospinal fluid leak after microsurgical removal of vestibular schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)* 144:979-982; discussion 982, 2002

27. Sanna M, Taibah A, Russo A, et al. Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 25:379-386, 2004
28. Selesnick SH, Liu JC, Jen A, et al. The incidence of cerebrospinal fluid leak after vestibular schwannoma surgery. *Otol Neurotol* 25:387-393, 2004
29. Slattery WH, Francis S, House KC: Perioperative morbidity of acoustic neuroma surgery. *Otol Neurotol* 22:895-902, 2001
30. Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. The prevalence of "incidental" acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:241.
31. Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas. *Neuro Oncol* 2006; 8:1.
32. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, et al. What is the real incidence of vestibular schwannoma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:216.
33. Eldridge R, Parry D. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference. *Neurosurgery* 1992; 30:962.
34. Edwards CG, Schwartzbaum JA, Lönn S, et al. Exposure to loud noise and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2006; 163:327.
35. Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, et al. Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics. *J Neurosurg* 2011; 114:359.
36. Preston-Martin S, Thomas DC, Wright WE, Henderson BE. Noise trauma in the etiology of acoustic neuromas in men in Los Angeles County, 1978-1985. *Br J Cancer* 1989; 59:783.
37. Preston-Martin S, Mack WJ. Neoplasms of the nervous system. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd, Shottenfeld D, Fraumeni JF (Eds), Oxford University Press, New York 1996.
38. Ryals BM, Rubel EW. Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult *Coturnix* quail. *Science* 1988; 240:1774.
39. Hamernik RP, Turrentine G, Roberto M, et al. Anatomical correlates of impulse noise-induced mechanical damage in the cochlea. *Hear Res* 1984; 13:229.
40. Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck. *Neuro Oncol* 2008; 10:73.
41. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 1983; 51:2159.

42. Bäcklund LM, Grandér D, Brandt L, et al. Parathyroid adenoma and primary CNS tumors. *Int J Cancer* 2005; 113:866.
43. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 1993; 363:515.
44. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery* 1997; 40:1.
45. Doyle KJ. Is there still a role for auditory brainstem response audiometry in the diagnosis of acoustic neuroma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:232.
46. Foote RL, Coffey RJ, Swanson JW, et al. Stereotactic radiosurgery using the gamma knife for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1153–1160.
47. Suh JH, Barnett GH, Sohn JW, et al. Results of linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for recurrent and newly diagnosed acoustic neuromas. *Int J Cancer* 2000;90: 145–151.
48. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME, et al. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: Multivariate analysis of four year results. *Radiother Oncol* 1993;27:91–98.
49. Wallner KE, Sheline GE, Pitts LH, et al. Efficacy of irradiation for incompletely excised acoustic neurilemmomas. *J Neurosurg* 1987;67:858–863.
50. Mendenhall WM, Friedman WA, Buatti JM, et al. Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas. *J Neurosurg* 1996;85:1013–1019.
51. Kondziolka D, Lunsford LD, McLaughlin MR, et al. Longterm outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *N Engl J Med* 1998;339:1426–1433.
52. Linskey ME, Lunsford LD, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for acoustic tumors. *Neurosurg Clin North Am* 1992;3:191–205.
53. Mendenhall WM, Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for acoustic schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:803–810.
54. Kalapurakal JA, Silverman CL, Akhtar N, et al. Improved trigeminal and facial nerve tolerance following fractionated stereotactic radiotherapy for large acoustic neuromas. *Br J Radiol* 1999;72:1202–1207.
55. Fuss M, Debus J, Lohr F, et al. Conventionally fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1381–1387.

56. Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannoma (VS): Comparison between cystic-type and solid-type VS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1395–1401.
57. Meijer OW, Vandertop WP, Baayen JC, et al. Single-fraction vs. fractionated LINAC-based stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: A single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1390–1396.
58. Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T, et al. Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption. *J Neurosurg* 2003;99:685–692.
59. Selch MT, Pedroso A, Lee SP, et al. Stereotactic radiotherapy for the treatment of acoustic neuromas. *J Neurosurg* 2004; 101(Suppl. 3):362–372.
60. Combs SE, Volk S, Schulz-Ertner D, et al. Management of acoustic neuromas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT): Long-term results in 106 patients treated in a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 75–81.
61. Lin VY, Stewart C, Grebenyuk J, et al. Unilateral acoustic neuromas: Long-term hearing results in patients managed with fractionated stereotactic radiotherapy, hearing preservation surgery, and expectantly. *Laryngoscope* 2005;115:292–296.
62. Koh ES, Millar BA, Menard C, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuroma: Single-institution experience at the Princess Margaret Hospital. *Cancer* 2007;109: 1203–1210.
63. Thomas C, Di Maio S, Ma R, et al. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: prognostic implications of cochlear dose. *J Neurosurg* 2007;107:917–926
64. Rogers DW, Bielajew AF. Monte Carlo techniques of electrons and photons for radiation dosimetry. *Dosimetry of Ionizing Radiation*, B E Bjarngard and F H Attix (New York: Academic), 1990, 427-539.
65. Mackie TR. Applications of the Monte Carlo method in radiotherapy. *Dosimetry of Ionizing Radiation V3* ed K Kase, B Bjarngard and F H Attix (New York: Academic), 1990, 541-620
66. Andreo P. Monte Carlo technique in medical physics. *Phys. Med. Biol.* 36: 861-920 (1991).
67. Ma CM, Jiang SB. Monte Carlo modelling of electron accelerators. *Phys. Med. Biol.* 44:R157-189 (1999).
68. Verhaegen F, Seuntjens J. Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams. *Phys. Med. Biol.* 48: R107–R164 (2003).

69. Reynaert N, van der Marcka SC, Schaarta DR, et al. Monte Carlo treatment planning for photon and electron beams. *Radiat. Phys. Chemistry*, 76: 643-86 (2007).
70. Ma CM, Mok E, Kapur A, et al. Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system. *med. phys.* 26: 2133-43 (1999).
71. Jin LH, Wang L, Li J, Luo W, Feigenberg SJ, Ma C-M. Investigation of optimal beam margins for stereotactic radiotherapy of lung-cancer using Monte Carlo dose calculations. *Phys. Med. Biol.* 52: 3549-3561 (2007).
72. Wang L, Yorke E, Desobry G, Chui CS. Dosimetric advantage of using 6 MV over 15 MV photons in conformal therapy of lung cancer: Monte Carlo studies in patient geometries. *JAppl Clin Med Phys*, 3: 51-9 (2002)
73. Monte Carlo Dose Calculation Algorithm for The CyberKnife® Robotic Radiosurgery System. Accuray paper 2010.
74. Deng J, Guerrero T, Ma CM, Nath R. Modelling 6 MV photon beams of a stereotactic radiosurgery system for Monte Carlo treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 49 (2004), 1689–1704.
75. Deng J, Ma CM, Hai J, Nath R. Commissioning 6MV photon beams of a stereotactic radiosurgery system for Monte Carlo treatment planning. *Med Phys* 30 (2003), 3124-3134.
76. Li JS, Pawlicki T, Deng J, Jiang SB, Mok E, Ma CM. Validation of a Monte Carlo dose calculation tool for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 45 (2000), 2969-2985.
77. Li, JS. et al. MCBEAM – A Monte Carlo tool for beam simulation. *Proc XIVth Int Conf Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*, 2004.
78. Ma CM. et al. MCDOSE – a Monte Carlo dose calculation tool for radiation therapy treatment planning. *Proc XIIIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR)*, 123-125, 2000.
79. Ma CM. et al. MCDOSE – a Monte Carlo dose calculation tool for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 47 (2002), 1671-89.
80. Ma CM. et al. Clinical implementation of a Monte Carlo treatment planning system. *Med Phys* 26 (1999), 2133-2143.
81. NUPAMC 10-12 Mayıs 2012 Bitlis-Eren Üniversitesi, ‘ Monte Carlo Metoduna Giriş’, Yrd. Doç. Dr. Nilgün Demir.
82. Wilcox EE, Daskalov GM, Lincoln H, et al. Comparison Of Planned Dose Distributions Calculated By Monte Carlo And Ray-Trace Algorithms For The Treatment Of Lung Tumors With Cyberknife: A Preliminary Study In 33 Patients. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 77, 2010

83. Sharma S, Ott J, Williams J et al. Dose Calculation Accuracy Of The Monte Carlo Algorithm For Cyberknife Compared With Other Commercially Available Dose Calculation Algorithms. *Medical Dosimetry*, Vol. 3, 2011
84. Liu MB, Eclöv N, Trakul N et al. Ray-trace Calculation Significantly Overestimates Dose Compared To Monte Carlo Calculation In CyberKnife Stereotactic Ablative Radiotherapy Of Lung Tumors. *Proceedings of the 53rd Annual ASTRO Meeting*, p3346
85. Xiang HF, Fisher K, Russo GA et al. Measurements of CyberKnife Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Dose to Target Volumes in a Dynamic Lung Phantom and Comparison with Monte Carlo versus Ray-Tracing Dose Calculations. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Volume 81, Number 2, Supplement, 2011
86. Koos WT, Spetzler RF, Böck FW, Salah S. Microsurgery of cerebellopontine angle tumors. *Clinical microneurosurgery*. Thieme, Stuttgart (1976), pp. 91–112
87. Gentry LR, Jacoby CG, Turski PA, et al. Cerebellopontine angle-petromastoid mass lesions: comparative study of diagnosis with MR imaging and CT. *Radiology* 1987;162:513–20
88. Mark AS, Seltzer S, Harnsberger HR. Sensorineural hearing loss: more than meets the eye?. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:37–45
89. Welling DB, Glasscock ME, Woods CI, et al. Acoustic neuroma: a cost-effective approach. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:364–70
90. Schuknecht H, *Pathology of the Ear*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1974
91. Kartush JM, Brackmann DE. Acoustic neuroma update. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:377-92
92. Özmen E, *Radyoloji Akıl Notları*, 2014
93. Combs SE, Kano T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus R. Differences In Clinical Results After Linac-Based Single-Dose Radiosurgery Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Patients With Vestibular Schwannomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 1, pp. 193–200, 2010
94. Darrouzet V, Martel J, Enée V, et al. Vestibular schwannoma surgery outcomes: our multidisciplinary experience in 400 cases over 17 years. *Laryngoscope* 2004; 114:681.
95. Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, et al. Acoustic neuromas: results of current surgical management. *Neurosurgery* 1997; 41:50.
96. Ohta S, Yokoyama T, Nishizawa S, Uemura K. Regrowth of the residual tumour after acoustic neurinoma surgery. *Br J Neurosurg* 1998; 12:419.

97. Cerullo L, Grutsch J, Osterdock R. Recurrence of vestibular (acoustic) schwannomas in surgical patients where preservation of facial and cochlear nerve is the priority. *Br J Neurosurg* 1998; 12:547.
98. Ryzenman JM, Pensak ML, Tew JM. Headache: a quality of life analysis in a cohort of 1,657 patients undergoing acoustic neuroma surgery, results from the acoustic neuroma association. *Laryngoscope* 2005; 115:703.
99. Schankin CJ, Gall C, Straube A. Headache syndromes after acoustic neuroma surgery and their implications for quality of life. *Cephalalgia* 2009; 29:760
100. Murphy ES, Suh JH. Radiotherapy for vestibular schwannomas: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:985.
101. Carlson ML, Jacob JT, Pollock BE, et al. Long-term hearing outcomes following stereotactic radiosurgery for vestibular schwannoma: patterns of hearing loss and variables influencing audiometric decline. *J Neurosurg* 2013; 118:579.
102. Roos DE, Potter AE, Zacest AC. Hearing preservation after low dose linac radiosurgery for acoustic neuroma depends on initial hearing and time. *Radiother Oncol* 2011; 101:420.
103. Hasegawa T, Kida Y, Kato T, et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: evaluation of 440 patients more than 10 years after treatment with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2013; 118:557.
104. Pollock BE. Management of vestibular schwannomas that enlarge after stereotactic radiosurgery: treatment recommendations based on a 15 year experience. *Neurosurgery* 2006; 58:241.
105. Niu N, Niemierko A, Larvie M, et al. Pretreatment growth rate predicts radiation response in vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:113.
106. Tanbouzi Hussein S, Piccirillo E, Taibah A, et al. Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2011; 121:923.
107. Benghiat H, Heyes G, Nightingale P, Hartley A, Tiffany M, Spooner D et al. Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: A UK Series. *Clinical Oncology* xxx (2014) 1-7
108. Hayden Gephart MG, Hansasuta A, Balise RR, Choi C, Sakamoto GT, Venteicher AS et al. Cochlea Radiation Dose Correlates With Hearing Loss After Stereotactic Radiosurgery Of Vestibular Schwannoma. *World Neurosurgery* 80 [3/4]: 359-363, 2013
109. Litre F, Rousseaux P, Jovenin N, Bazin A, Peruzzi P, Wdowczyk D et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas: A prospective monocenter study of about 158 cases. *Radiotherapy and Oncology* 106 169–174, 2013

110. McClelland S, Gerbi BJ, Higgins PD, Orner JB, Hall WA. Safety and efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy for acoustic neuromas. See comment in PubMed Commons below *J Neurooncol*. 2008 Jan;86(2):191-4. Epub 2007
111. Andrews DW, Werner-Wasik M, Den RB, Paek SH, Downes-Phillips B, Willcox TO et al. Toward Dose Optimization For Fractionated Stereotactic Radiotherapy For Acoustic Neuromas: Comparison Of Two Dose Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):419-26
112. Baschnagel AM, Chen PY, Bojrab D, Pieper D, Kartush J, Didyuk O et al. Hearing preservation in patients with vestibular schwannoma treated with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2013 Mar;118(3):571-8.
113. Boari N, Bailo M, Gagliardi F, Franzin A, Gemma M, del Vecchio A et al. Gamma Knife radiosurgery for vestibular schwannoma: clinical results at long-term follow-up in a series of 379 patients. *J Neurosurg*. 2014 Dec;121 Suppl:123-42
114. Lunsford LD, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz A, Kondziolka D. Radiosurgery of vestibular schwannomas: summary of experience in 829 cases. *J Neurosurg*. 2013 Dec;119 Suppl:195-9.
115. Kano H, Kondziolka D, Khan A, Flickinger JC, Lunsford LD: Predictors of hearing preservation after stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. *J Neurosurg* 111:863-873, 2009.
116. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, Delpierre I, Devriendt D, Desmedt F, et al. Irradiation of cochlear structures during vestibular schwannoma radiosurgery and associated hearing outcome. *J Neurosurg* 107:733-739, 2007.
117. Tamura M, Carron R, Yomo S, Arkha Y, Muraciotte X, Porcheron D, Thomassin JM, Roche PH, Regis J: Hearing preservation after gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas presenting with high-level hearing. *Neurosurgery* 64:289-296; discussion 296, 2009.
118. Anaizi AN, Gantwerker EA, Pensak ML, Theodosopoulos PV. Facial nerve preservation surgery for koos grade 3 and 4 vestibular schwannomas. *Neurosurgery*. 2014 Dec;75(6):671-5
119. Fukuoka S, Takanashi M, Hojyo A, et al. Gamma knife radiosurgery for vestibular schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2009; 22:45–62.
120. Wilcox EE, Daskalov GM, Lincoln H, Shumway RC, Kaplan BM, Colasanto JM. Comparison of planned dose distributions calculated by Monte - Carlo and Ray - Trace algorithms for the treatment of lung tumors with cyberknife: a preliminary study in 33 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 1;77(1):277-84
121. Wu VW, Tam KW, Tong SM. Evaluation of the influence of tumor location and size on the difference of dose calculation between Ray Tracing algorithm and Fast

Monte Carlo algorithm in stereotactic body radiotherapy of non-small cell lung cancer using CyberKnife. *J Appl Clin Med Phys* - ; 14 (5); 68-78

122. Sharma S, Ott J, Williams J, Dickow D. Dose calculation accuracy of the Monte Carlo algorithm for CyberKnife compared with other commercially available dose calculation algorithms. *Med Dosim*. 2011 Winter;36(4):347-50.
123. Widder J, Hollander M, Ubbels JF, Bolt RA, Langendijk JA. Optimizing dose prescription in stereotactic body radiotherapy for lung tumours using Monte Carlo dose calculation. *Radiotherapy and Oncology* 94 (2010) 42–46
124. Bakkouri WE, Kania RE, Guichard JP, et al. Conservative management of 386 cases of unilateral vestibular schwannoma: tumor growth and consequences for treatment. *J Neurosurg* 2009; 110:662
125. Smouha EE, Yoo M, Mohr K, Davis RP. Conservative management of acoustic neuroma: a meta-analysis and proposed treatment algorithm. *Laryngoscope* 2005; 115:450.
126. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. *J Neurosurg* 2010; 112:163.