



DERLEME/REVIEW

Beyin Sapı Tümörleri

Brain Stem Tumors

Ersin Hacıyakupoğlu¹, Derviş Mansuri Yılmaz², Sebahattin Hacıyakupoğlu³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Most of the brain stem tumors are seen at pons in childhood. 5% of all intracranial and 25% of posterior fossa tumors are originated from the brain stem. They are usually located at mesencephalon, pons, medulla or cervico-medullary junction and have bad prognosis.

Brain tumor surgeries were first performed at the 19th century. But existence of vital function centers in the brain stem, uncertainty in localization and approach of the tumor avoided operation of the brain stem.

In 2000's advance in Magnetic Resonance Imaging MRI system, allowed the surgeons to identify the histologic diagnosis, important-vital centers, tracts and the ways to approach the tumor. Intraoperative use of navigation, stimulator, monitorization, and MRI scanning increased the chance of gross total resection.

Especially mesencephalon, medulla, cervico medullary junction tumors are focal, exophytic, and have good demarcation therefore, gross-total resection is started to be applied. There is still no absolute indication for the resection of pontine intrinsic infiltrative gliomas. These tumors are inclined invasion, recurrence like malignant astrocytomas, and do not have demarcation, spreads rapidly through the tracts.

Brain stem tumors are mostly seen in childhood and is still a challenge to find the functional entry point for the tumor because sulcus, gyrus and fissures are not properly developed until 4 years and it is not possible to perform a brain mapping until 8 years of age. Radiotherapy (>3 years age), chemotherapy, methylating agents, DNA repair treatments, adoptive therapy if genetic screening allows, stem cell therapy are important for the treatment.

Keywords: Brain stem tumors, exophytic, focal, diffuse, invasive

ÖZET

İntra kranial tümörlerin çoğu çocukluk çağında ve ponda görülür. Tüm intrakraniyal tümörlerin %5 i, posterior fossa tümörlerinin %25' i beyin sapından köken alır. Bu tümörler genellikle mezensefalon, pons, medulla, servikomedüller bileşkede yerleşir ve kötü prognozludur.

Bununla birlikte, beyin tümörlerinde, 19. yy da operasyonlar yapılmaya başlandı. Beyin sapında hayati merkezler olduğundan, tümörün kesin lokalizasyonu ve ulaşım yolları belirlenemediğinden operasyonlardan kaçınıldı.

2000' li yıllarda manyetik rezonans görüntüleme yöntemindeki gelişme; histolojik tanıyı ortaya koymada, beyin sapında bulunan önemli vital merkezleri ve traktusları, tümöre ulaşma yollarını ortaya koymada cerraha izin verdi. Operasyon anında navigasyon, stimülatör, monitörizasyon ve manyetik rezonans görüntülemenin kullanılması operasyonda gross total rezeksiyon şansını arttırdı.

Özellikle; mezensefalon, medulla, servikomedüller bileşke tümörleri, focal, ekzofitik ve iyi sınırlara sahip olduklarından gross total rezeksiyon edilmeye başlandı. Pontin intrinsic, infiltratif gliomlarda hala kesin operasyon endikasyonu yoktur. Bu tümörler supratentorial malign astrositomlar gibi yayılmaya, rekürrens yapmaya meyillidir, demarkasyonu yoktur, traktuslar boyunca hızla yayılırlar.

Beyin sapı tümörleri daha çok çocukluk yaşında görüldüğü için 4 yaşına kadar girus, sulkus, fissürler gelişmediğinden, 8 yaştan önce fonksiyonel haritalama, navigasyon yapılamadığından, fonksiyonel giriş yerinin bulunması hala problemlidir. Bu nedenle radyoterapi (3 yaştan sonra), kemoterapi, metilasyon ajanları, DNA tamir tedavileri, adaptif terapi ve eğer genetik tarama uygunsa, kök hücre tedavisi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Beyin sapı tümörleri, ekzofitik, focal, diffüz, invaziv



Giriş

İlk beyin ameliyatının neolitik çağda cesur beyin cerrahları tarafından, dayanılmaz ağrı, depresyon fraktürü, epilepsi, psikiyatrik nedenlerle, kafatasına trepan açılarak yapıldığına dair kanıtlar mevcuttur. Üstelik kemik kenarlarında osteogenezis'in devam etmesihastanın yaşadığını göstermektedir. İnsan beyni bugün bile büyüleyici bir yapıya sahiptir. Uzun yıllar beyne dokunma düşüncesi bile ilahi bir davranış olarak kabul edilmekte idi. 18. yy ortalarında anestezi, asepsi gelişmesi ile birlikte özellikle göğüs ve karın boşluklarındaki ameliyatlarda büyük gelişme gösterdi. Kafatası boşluğundaki operasyonlarda anestezi ve asepsi yanında lezyonun lokalizasyonunun da önemi büyüktü. 1884 yılında ilk kez Richman Godle fokal epilepsi ile nörolojik lokalizasyon yaptığı beyin tümörünü opere etti^{1,2,3}.

19. yy ortalarında nörolojik gelişme, tümör histolojisini ve lokalizasyonunu tama yakın ortaya koydu, 19. yy sonlarında ise görüntüleme yöntemlerindeki büyük gelişmeler, hem kesin lokalizasyonu hem de tümör cinsinin, histolojik yapısının anlaşılmasını sağladı. Buna paralel olarak mikrosürjü aletleri (bipolar, mikroskop, ultrasonik aspiratör vs.) operasyondaki başarı şansını arttırdı. Bu nedenle her türlü beyin operasyonları çok rahatlıkla yapılabiliyordu. Ancak beyin sapsı tümörleri (BST), iyi lokalizeedilebilse bile çoğu infiltratif, invaziv, malign seyirli, demarkasyonsuz olması, beyin sapsında (BS) hayati öneme haiz kritik merkezlerin bulunması, önemli bölgelerin fazlalığı, tümöre ulaşım zorluğu yaratması nedeniyle operasyondan kaçınıldı^{3,4}.

Beyin sapsı tümörleri (BST)'nin %90'ı glia orijinli ve çoğunluğu da astrositlerden köken alır. Bu gurup pilostik, düşük dereceli, pilomiksoid, pleomorfik ksanto, subependimal dev hücreli, diffüz invaziv, anaplastik, fibriler, protoplazmik, gemisitotik astrositoma dan meydana gelir ve büyük çoğunluğu (%69) düşük dereceli astrositom dur. Bu tümörler çocuklarda daha nadir olmakla birlikte malign transformasyonla sekonder glioblastoma multiforme (GBM)'ye dönebilir. Ayrıca beyin sapsı (BS)'nda stem cell (SC) kaynaklı primer GBM de bulunur, bu santral sinir sisteminin (SSS) en malign seyirli tümörüdür^{5,6,7}.

BS'na yerleşip nispeten daha az rastlanan tümörler, oligodendroglioma, ependimoma, atipik teratoid raptoid tümör (AT/RT), ependimoblastoma, primitif nöroepitelial tümör (PNET), hamartoma, metastaz ve granülomlardır. Tüberkülozun yaygın olduğu, tedavisinin ve aşısının olmadığı 19. yy başlarında tüberküloz gomu (granülom) oldukça fazlaydı, bazı literatürlerde bu oran %50' ye kadar çıkmakta, daha sonra tüberküloz ilaçları, aşı ve verem savaş dispanseri çalışması ile nerede ise yok oldu. Ancak Suriye'den göç almamızla birlikte tekrar görülmeye başlandı. BS'ında nadir de olsa fungal granülomalar da rastlanmaktadır^{2,5,8,9,10}.

BST' lerinin etiolojisitam olarak bilinmiyor ancak tümör oluşabilmesi için erişkin, radial glial, progenitor veya SC' den bir hücrenin mutasyona uğraması, transformasyon ve karsinojenik etki ve multilinear diferansiyasyonla, aşırı çoğalarak tümör oluşturması gerekir.

Bunun içinde:

1. Nükleer DNA da transdüksiyon, translokasyon, crossing over, amplifikasyon, delesyon, heterozigot kaybı veya kazanımı, tümör supressor gen inaktivasyonu meydana gelerek transforme hücre oluşur ve yanlış protein sentez eder^{11,12}.
2. Epigenetik yapı değişikliği veya bozukluğu: özellikle pediatrik beyin tümörlerinde olduğu gibi, çoğu malignenside nükleer DNA değişikliği olmadan reversibl epigenetik yapı bozukluğu mevcuttur. DNA promotör bölgesi hiper veya hipometilasyonla değişime uğrar, normal de anneden geçen sitoplasmada mitokondri'de bulunan mitokondrial DNA (M_i DNA), çekirdek DNA ile etkileşim halindedir ve DNA'deki gen regülasyonunu yapar, normal gelişimsel ve patolojik yollarda rol oynar, mRNA'ı hedef alır. DNA'deki genomların okunuşunu etkiler ve mutasyon olur^{6,13,14}.
3. Çevresel faktörler, kimyasal maddeler, radyasyon, mikrobial olaylar, hormonal faktörler, travma, alkol, sigara immünolojik değişiklikler, mikrodalgalar, magnetik alanlar aksiyon potansiyeli ve düşünce, DNA'in yapısında değişiklikler yapma potansiyeline sahiptirler^{6,11,15}.

Normal gelişim ve farklılaşma genlerle düzenlenir ve yönetilir. Eğer genomlar da protein sentez edilmeyecek düzeyde önemli mutasyon olursa hücre, protein sentezi yapamaz, yaşamını sürdürmez ölür ve fagosite edilir. DNA mutasyonu tek nükleotid de veya küçük genomik bölgede (P¹⁴, MGMT, BRACA gibi)

olursa ya fark edilir, P⁵³ geni uyarılır, Ras onkogeni artar, kaspaz açığa çıkar, amino asidin karboksî terminalinden aspartat kopararak hücrenin ölümüne neden olur, ya da fark edilmesine rağmen apoptoza uğramadan mitotik faza girip kromozom hatası iki katına çıkar veya hiç fark edilmeyecek kadar küçük nükleotid hasarı, ve mRNA' de okuyuş hatası varsa yanlış protein sentez eder, bu tek hücre karsinojenik etki ile çoğalarak tümör oluşur^{7,15,16}.

Etiyolojide genetiğin önemine rağmen BST' lerinin ancak %5'i nörofibromatozis Tip I-II (NF₁₋₂) gibi familyal mutasyonla denove olur ve NF₁₋₂, Von hippel-Lindau, Tuberosklerozis, Li fraumeni ve Turcot's gibi herediter kanser sendromları ile birlikte görülür^{11,12,13}.

Genel olarak tümörlerde P⁵³, P²¹, Ras, P¹⁴, ARF, E₂F, PMDM, MTOR, P13K, Akt, FTE, TPA, FADP, GTP, DAG, Merlin, MGMT, Caspases, Bcl₂, Bax, RBI yolağı mutasyonu promotör, metilasyonu, proto onkogen aşırı ekspresyonu sık görülür. Kesin olmamakla beraber düşük dereceli ve pilostik astrositoma, P⁵³, BRAF mTOR, rapamisin 17 NF₁ LOH 1p 1q mutasyonu siktir^{7,17}. ile birlikte sık görülür.

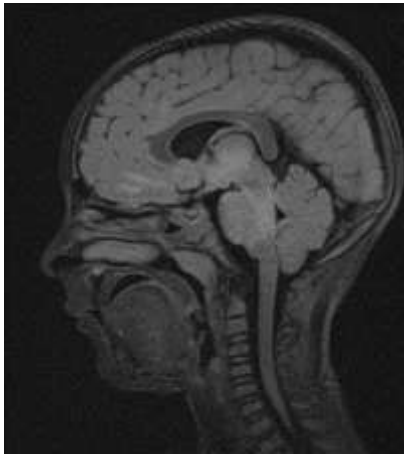
Ependimomada 22 kromozom (Kr) defekti 1q, CDK₄, Hox over ekspresyonu 17 Kr mutasyona 1q gain IDG over ekspresyonu tespit edilir. AT/RT tümörde 22 ve 11Kr delesyonu Erb mutasyonu, high grade astrositomada, P¹⁴, ARF, EGFR pten 16q, 17q, 19q, 22q, LOH tespit edilir. Pediatrik GBM' de 5q, 6q, 9q, 22q te LOH, pten, 17 P⁵³ mutasyonu var. PNET'de, DNET PTCH geni mutasyonu, Hedgehog mutasyonu görülür^{6,10,14}.

BST' de hem genel hem de tümörün yerleşim yerine göre lokal semptomlar açığa çıkar. Hastaların %87'de serebelluma ait fonksiyon bozukluğu, %77 olguda multipl kranial sinir paresisi veya paralizisi mevcuttur. Strabismus, pupil anomalisi, papil ödemi, nistagmus, otonomik sinir sistemi fonksiyon bozuklukları, % 20 olguda hidrosefalus (Erişkinde %40, çocukta %15) baş ağrısı, bulantı, kusma, davranış değişikliği, iritabilite, hiperaktivite refleksi, ilgide azalma, hipotoni açığa çıkabilir. Erişkinlerde denge kusuru, diplopi, ekstremitelerde güç kaybı ön plandadır^{10,18,19}.

Çocukluk çağındaki tümörler çoğunlukla orta hata yerleşim gösterdiklerinden belirtileri siliktir. Bu nedenle tümör belirli bir boyuta ulaşmadan tanı konulamamaktadır. En sık rastlanan semptom olan baş ağrısı bile 7 yaşında, olguların %40'ında, 15 yaşında %75'inde görülür. Bu dönemde %20 oranında benign baş ağrısı da görüldüğünden kolaylıkla atlanabilir, papil ödemi bile ancak %20 olguda görülebilir^{10,15,20,21}.

Tanı

Görüntüleme yöntemleri çok güvenilirdir. Neoplastik, nonneoplastik tümör, demiyelinizasyon, enfarkt, kanama, enfeksiyon, metastaz, metabolik hastalıklar, arterio venöz ve kavernoöz malformasyonlarda tanı ve ayırıcı tanısında yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRI) en önemli teşhis aracıdır. Çeşitli lezyonları birbirinden kolayca ayırma özelliğine sahiptir^{22,23} (Resim 1).



Resim 1. MRI: Ayırıcı tanıda önemli teşhis aracıdır. Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM) BST çok benzer, tedavi ile tamamen düzelir.

Perfüzyon MRI, vazojenik ödem, gliom, metastaz, radyasyon nekrozu, mikrovasküler yapı, anjiogenezi ayırabilir, bölgesel kan akımı ve kan volümünü hesaplar.

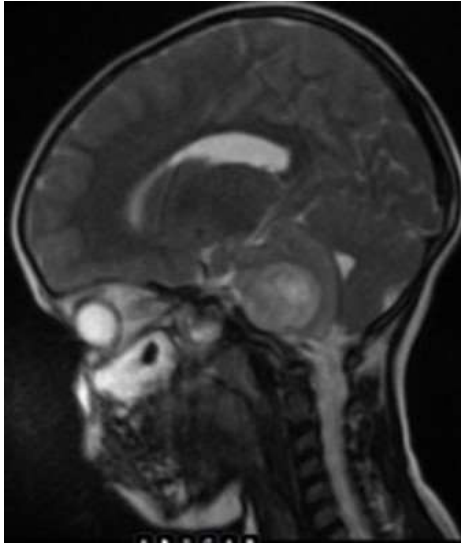
Diffüzyon MRI, mol hareketi, su diffüzyonu, iskemi depolarizasyon, $Na^+ K^+ Ca^{2+}$ pompası yetmezliği, permeabilite değişikliği, nekroz, ensefalit, sitotoksik vazojenik ödem, apse, epidermoid tümörü, met hemoglobin, endotel proliferasyonu, hemosiderinin, hem tanı, hem de ayırıcı tanısını yapar. Germ hücreli tümör, ependimoma, PNET gibi metastaz yapma ihtimali olan posterior fossa tümörlerinde: kranial MRI yanı sıra, spinal MRI da çekilerek spinal kanala yayılan kanın yanlışlıkla metastaz sanılması önlenmelidir^{10,24,25}.

Fonksiyonel MRI, özellikle çocuklarda küçük lezyonları görür, hassas bölgeleri belirler, Fast spin echo (FSE) hemosiderin görüntüsünü silerek yağ dokusunu ve normal dokuyu net gösterir, damar içini, kan ürünlerini görüntüler.

Diffüzyon Tensor Görüntü (DTI), beyaz cevherde traktuslardaki su diffüzyonunu göstererek kortiko fugal, kortiko pedal, asosiasyon, projeksiyon yolları ve bağlantıları gösterir, operasyonda korunması sağlanır.

MRI Spektroskopi, N asetil aspartat, kolin ve kreatinin seviyelerini ölçerek agresif, rekürren ve nekrotik dokuyu ayırmada önemlidir^{10,11}.

Posterior fossa tümörlerinde kalsifikasyon ve yeni kanama olmadıkça bilgisayarlı tomografi (CT), MRI kadar öneme sahip değildir, yine de geniş ponsu (fat pons) iyi gösterir. Doku içindeki fokal odakları belirler infiltratif, diffüz, fokal tümörü ayırır. Tümörün malignite derecesi ve metastaz olup olmadığının ayrılmasında pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir²⁶. (Resim 2)



Resim 2. Fat pons

MRI'nin kullanılmaya başlandığı 1990 yılından önce uygulanan, anjiyografi, pnemo ensefalografi, sisternografi, eko ensefalografi, eletro ensefalografinin artık tanı değeri yoktur. Görüntüleme yöntemi ile tümörün, güvenilir histolojik ve lokalizasyon tanısı yapılır. Bu nedenle BST'lerinde biyopsiye gerek yoktur. Üstelik biyopsi ile alınan spesmenin %25' i yetersiz, %30'u non diagnostiktir. Hastanın tedavisine ve sonucuna katkı sağlamaz, mortalitesi %3, morbiditesi %4' tür^{2,27,28}.

Biyopsi supratentorial veya trans serebellar yolla alınsa da traktus nervi trigeminusunu zedeleme şansı oldukça fazladır ve şiddetli ağrı duyulur. Eğer görüntüleme yöntemi ile tanı koymada yanılıya düşersek (%20 olguda) atipik lokalizasyonda ve bulguda, non neoplastik kitle olma ihtimali varsa, tanı değeri %96 olan görüntü destekli stereotaktik biyopsi yapılabilir^{10,18,29,30}.

Biyopsi supratentorial yapılacaksa koroner sütürün 3-4cm lateralinden lateral ventrikülleri sıyrarak, infratentorial, transserebellar veya transpedinküler yollarla yapılır.

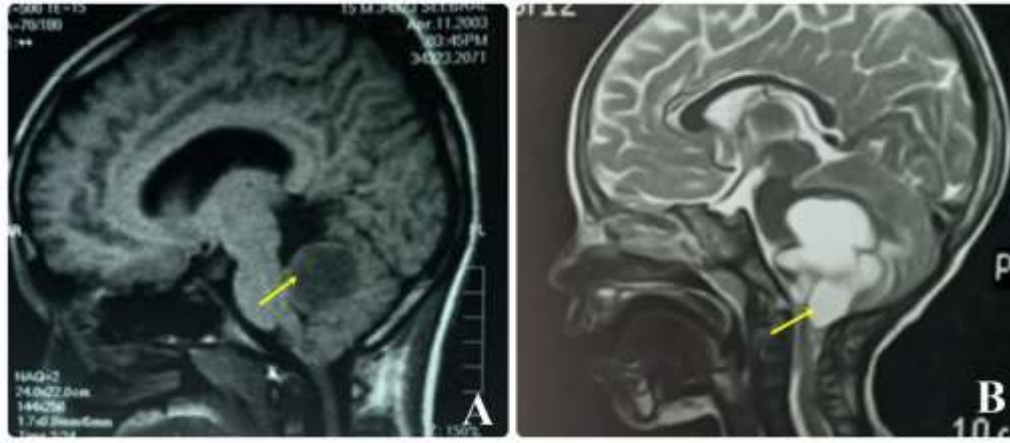
BST Sınıflandırması

Önceleri tümör yerleri tam olarak lokalize edilemez, kabaca tasnif yapılırdı. MRI tanıda kullanılmaya başlandıktan sonra farklı biyolojik ve klinik görünüm tasnifte kullanıldı. Böylece BST'leri radyolojik görüntü, lokalizasyon, tümör hücre tipine, differensiyasyon derecesi ve yayılımına göre sınıflandırıldı.

Lokalizasyonuna göre: 1.) Mesensefalon a.) Tektal b.) Pedinküler 2.) Pontin 3.) Meduller 4.) Serviko meduller bileşik tümörü olarak sınıflanır.

Yayılımına göre: Önce diffüz ve fokal diye ikiye ayrılmış daha sonra bunlara ekzofitik tümörler ilave edilmiştir. Böylece yayılımına göre 1.) Fokal intrinsik tümör 2.) Dorsal, lateral ve ventrale ekzofitik tümör 3.) Diffüz infiltratif tümör diye sınıflanmıştır^{13,18,20,31}.

Fokal intrinsik tümör: BS'nin herhangi bir bölümünde ortaya çıkar ama çoğunluğu serviko meduller bileşke, midbrain, medullada, nadiren de ventral ponsta bulunur. BS içinde köken alıp yüzeye doğru büyürler, yüzeyin dışına çıkarlarsa ekzofitik tümörden bahsedilir. Diffüz tümöre göre daha iyi prognozudur, düşük gradelidir, uzun süre semptomsuz kalabilirler (indolent tümör), operasyona uygundur, demarkasyonu iyidir, gross total rezeksiyon (GTR) edilebilirler^{6,22,23,31}. (Resim 3).



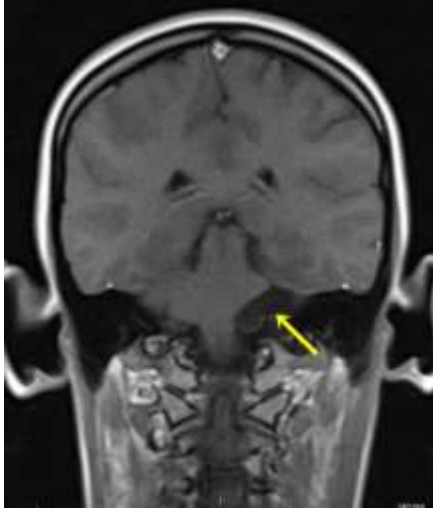
Resim 3. BS içinden köken alıp yüzeyin dışına çıkan ekzofitik, solid ve kistik tümörler sıklıkla serviko medüller bileşkeden çıkar.

Çoğunluğu kistik ve pilositik astrositomdur, dördüncü ventriküle doğru büyür. İkinci sıklıkta mezensefalonun tektal bölgesine yerleşir, akuaduktusu tıkayıp hidrosefalusa neden olur. Üçüncü sıklıkta da serviko meduller bölgede yerleşir ve diffüz gliomdan ayrılmalıdır. Semptomlar sonra ortaya çıkar, uzun süre sonra ponsta 6 ve 7. kafa çifti, nükleer lezyonu, bazen karşı tarafta hemiparazi ile uzun traktus arazi gösterir (milland gubler sendromu), medulla da alt grup kafa çifti çekirdeklerini tutarak yutma gücü ortaya çıkar. Kist ve mural nodülü olabilir, büyük fokal tümör, diffüz infiltratif invaziv tümörle karışabilir, MRI görüntüleme T1 de hipointens değişik derecede kontrast tutan kitle tespiti ile ayrılır, bazen kavernoma ya benzeyebilir, etrafındaki hemosiderin ve multipl epizotik kanama görüntü ve hikayesi ile ayrılır. Operasyondan sonra %70'i 5 yıl yaşar^{9,15,18,31}.

Ekzofitik tümör: Tümör mezensefalon, medulla, serviko meduller bileşkede, çoğunlukla posterior ve laterale doğru çıkıntı yapar, sadece nadiren bulunduğu ponsta ventral ekzofitik çıkıntı olur, infiltrat olmaz ponsu yukarı doğru iter. Ekzofitik gliomu ilk kez Hoffman 1980 yılında tarif etti. Sıklıkla medullanın içinden 4. ventriküle doğru ekspande olur, iyi demarkasyon verir. Dördüncü ventrikülün subependimal bölgesine yerleşir altındaki dokuya infiltrat ve invaziv olmadan, deplase ederek ve traktuslar boyunca yayılır, uzun süre indolent kalır. Dekussasyon piramidalis ve traktuslar tümörün büyümesini engeller, bu nedenle rostrale ve kaudale büyüme sınırlıdır, çoğu pilositik ve düşük dereceli astrositomdur, anaplastik astrositoma ve ganglio

glioma daha az görülür. %75 obstruktif hidrosefalus ortaya çıkar, intra kranial basınç (ICP) artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, ataksi, kranial sinir ve uzun traktus arazları görülebilir^{15,20,24,31,32}.

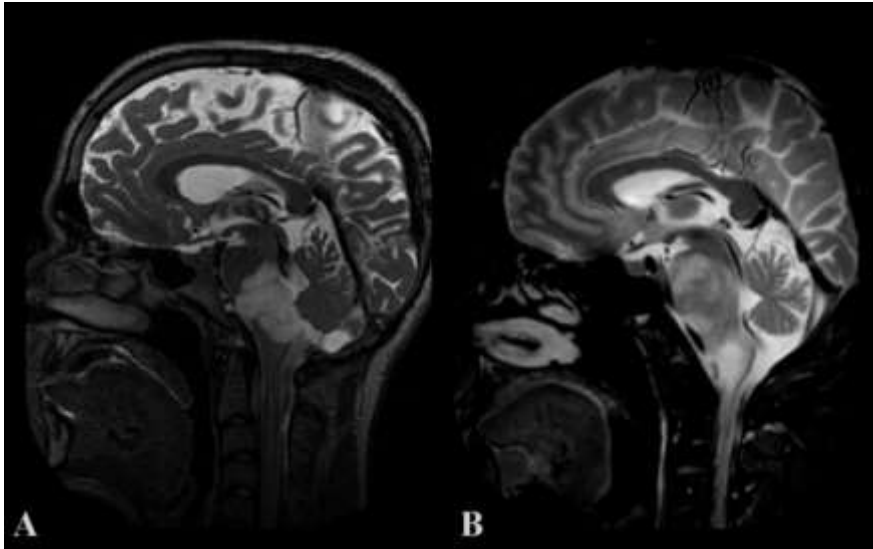
Bazen ekzofitik tümör laterale ponto serebellar köşeye (PCA) doğru çıkarak, çoğu akustik nörinom olan PCA tümörünü taklit eder¹⁹.(Resim 4).



Resim 4. Lateral ekzofitik tümör PCA tümörleri gibi bulgu verir, onlar gibi ameliyat edilir.

Bu tümörlerin: medulloblastom, ependimom, serebellar astrositomdan ayrılmaları gerekir, GTR'e edilir, ama gaye bu olmamalı beyaz cevher traktuslar GTR'a uygundur. Post op rezidual tümör olup olmadığına bakılır, hastaların %67-100'ü 5 yıl yaşar, komplet alınmamışsa rezidual tümör takip edilir^{6,14,33}.

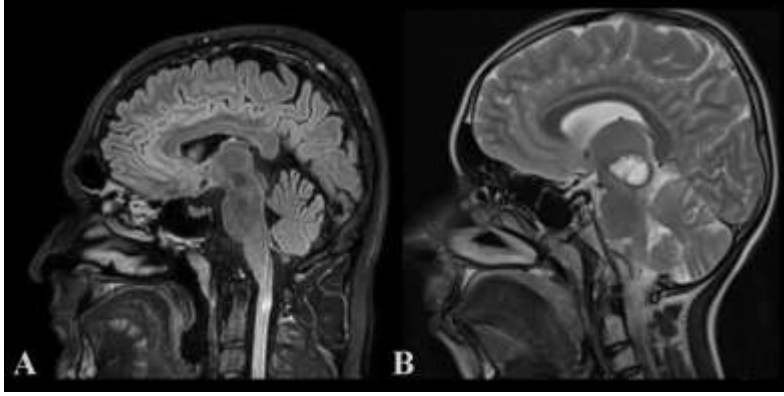
Diffüz infiltratif invaziv intrinsik tümör: Büyük çoğunluğu ponsa yerleşir, kötü prognozludur, hudutları belirlenemez, demarkasyon yoktur, irregüler yapıya sahiptir, vertikal ve transfer yayılım gösterir. Histolojik ve biyolojik olarak malign kabul edilir, agresiv, invaziv, hızla progresyonla bilateral yerleşim gösterir, nadiren multipl odakta başlayabilir, nadiren de komşu hemisferlerden BS invaze olabilir. Multipl kranial sinir ve uzun traktus arazları görülür, bu tümöre çoğunlukla NF₁ eşlik eder, cerrahi müdahaleye uygun değildir, ekzofitik kısmı varsa alınabilir^{15,17,18,25,32}.(Resim 5).



Resim 5(A-B). Diffüz, infiltratif, invazif tümör çoğunlukla ponsa yerleşir, irregüler yapıya sahiptir, ventrikül ve transfere yayılım gösterir.

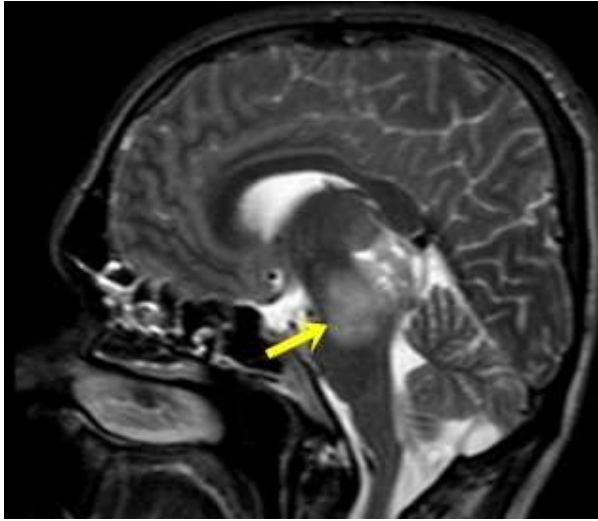
Midbrain Tümörü: Tektal ve pedinkül tümörlerinden ibarettir.

Tektal tümör: Nadirdir BST' lerinin %5'i kadardır, çoğunluğu küçük fokal düşük dereceli pilositik fibriler astrositomlardır, uzun süre sessiz kalabilir. (Resim 6 A-B).



Resim 6(A-B). Fokal ve tektal tümörler düşük dereceli, uzun süre indolent kalabilirler.

Daha sonra görülme sıklığına göre: Düşük derece veya anaplastik ganglioglioma, ganliositoma, oligodendrogloma, ependimoma, 4cm³ civarında hacime sahip hamartoma ve PNET görülebilir ve bunların %31'i maligndir, semptom verseler bile oldukça uzun sürelidir. Presefalik tümörler, er geç akuaduktusu tıkayıp hidrosefalusa neden olabilirler, pineal bölgeye yakınsa yukarı bakış paralizi ve argil robertson pupili semptomları ile Parino sendromu görülebilir(Resim 7).



Resim 7. Presefalik tümörler akuaduktusu tıkayıp hidrosefalusa neden olabilirler.

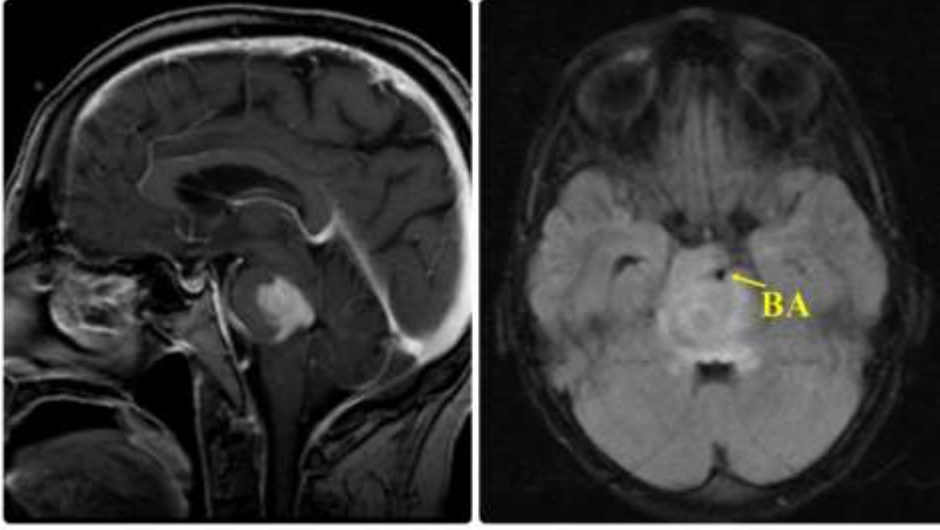
Yürüme bozukluğu, ataksi, strabismus, vertigo, kafa sallanması, weber, benedik sendromu ortaya çıkar, okul performansı düşer nadiren de epilepsi geçirebilir^{5,10,18,23,34}.

Bu bölgedeki büyük tümörler agresif seyredir, erken dönemde tektal plate kalınlaşması ile hidrosefalus ortaya çıkar. Ventrikülo peritoneal shunt (VP şant) veya üçüncü ventrikülostomi yapılır, tümör GTR edilir^{28,31}.

Pedinkül tümörleri:Çoğunluğu düşük dereceli kistik astrositomlardır ve GTR edilebilirler, morbiditeleri olabilir ancak uzun sürede iyi netice elde edilir, küçük tümör opere edilmeden takip edilebilir, büyük tümörler önce debulking yapılır, sonra GTR edilir (12,18,31).

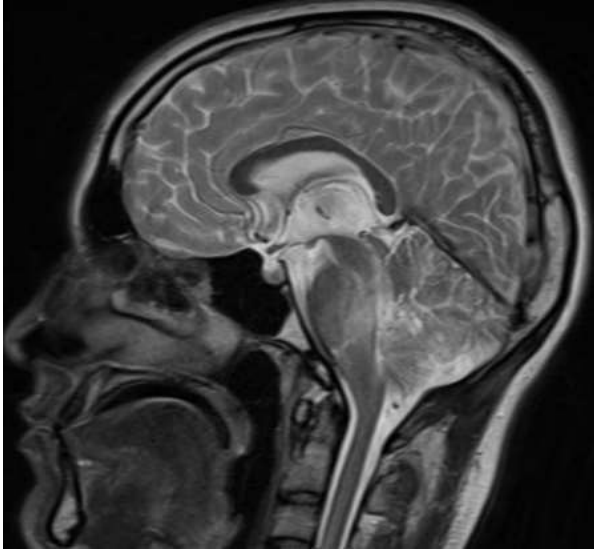
Pontin Tümör: Büyük çoğunluğu ventral ponstan çıkan simetrik, ekspansiv, infiltratif, intrensik yayılan diffüz gliomdur, malign davranışlıdır, tümör başladıktan sonra %55'ine 1 ayda, %80'ine 3 ayda tanı konur

ve hızlı büyür. Çocukluk çağı BST'lerinin %75-80'i, yetişkinBST'lerinin %45-50'i hızlı büyür. Çocuklarda 5-10, erişkinlerde 20-30 yaşta sık görülür^{5,15,33}.



Resim 8 (A-B). Pontin tümörler çoğunlukla ventral ponstan çıkar %50 oranında BA kuşatır.

BST'lerinin %50'si pons gliomudur, %50 den fazla olguda baziler arter (BA) (Resim 8 A-B)tümör tarafından kuşatılır, traktus boyunca yayılır, rostralde midbrain kaudalde medullaya infiltre olur, serebellar pedinküleri ve 4. ventrikülü kaldırır ve posteriora doğru iter bu dönemde %20 oranında hidrosetalus ortaya çıkar ve leptomeningeal yayılım görülür^{23,31,35}. (Resim 9).



Resim 9. Rostralde midbraine, kaudalde medullaya, serebellar pedinküle infiltratif olarak 4. ventrikülü arkaya iter %20 oranında hidrosetalusa neden olur.

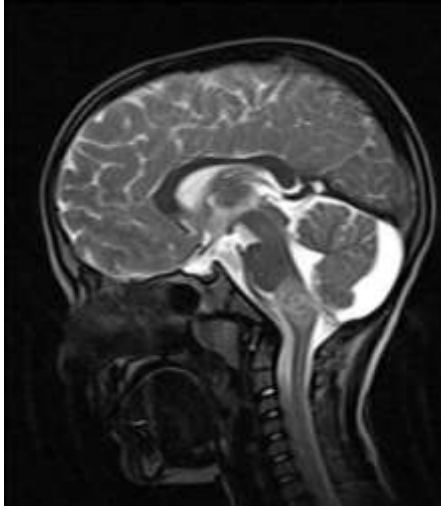
Tümörlerin histolojik tanısının; %86'sı diffüz fibriler astrositomadır. Bunun derecesi II dir. Ancak bunun çocuklardaki görünümü supratentorial yüksek dereceli astrositoma gibidir. Diğer tümörler sırası ile PNET, AT/RT, ependimoma, glioblastoma multiforme (GBM) dir. GBM %50 novo SC kaynaklı primer olabileceği gibi düşük gradeli astrositomanın transformasyonu ile oluşan sekonder GBM olabilir^{5,8,9}.

Bunlarda ERB, over ekspresyonu, pten mutasyonu özellikle erişkinde sık görülür. Çocuklarda ise P53 mutasyonu 17. kr kaybı Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)amplifikasyonu daha sık görülür. GBM

otopsilerinde 1p, 7q, 7p kazanımı 10q kaybı onkogen ve tümör supresor gen kaybı sık görülür, pontin gliomlarda nadiren epilepsi açığa çıkar, çoğunlukla 6 -7 nükleer paralizisi sık görülür, işitme kaybı, diplopi sıklıdır. MRI ile teşhis edilir, T1' de hipo, T2' de hiper intens görülür, değişken gadolinium tutulumu mevcuttur, kontrast tutulumu prognozla ilgili değildir. Çocukta kontrast tutulumu daha azdır, genel olarak MRI' de yağlı pons mevcuttur. Pons' un hassas bölgeleri tutulduğundan günümüz şartlarında ameliyat mümkün değildir, tedaviye katkısı olmadığından biopsi önerilmemektedir. Tanıdan kuşkulaniyorsa stereotaktik biopsi yapılabilir. Hidrosefalus mevcutsa üçüncü ventrikülostomi veya ventrikülo peritoneal (VP) şant takılabilir^{29,30,33,36}.

Asıl tedavi radyoterapi (RT) dir, 54-60 Gy lik ışın verilir, 3 yaşından küçüklere verilemez, %70 hastada klinik düzelme görülür. Erişkinde RT' ye cevap çocuktan iyidir, RT'den 6-7 ay sonra progresyon başlar. Bazen 70 Gy kadar şua verilebilir, 78 Gy den fazla verilen şua nın faydası yoktur. Genç çocukta prognoz, yaşlı çocuktan daha iyidir. Nadir de olsa spontan remisyona bildirilmiştir. RT tamamlandıktan 6 hafta sonra fokal alan lateraline 180c Gy ışın verilirse %50 olguda remisyona uzun sürer, %85 şı 5 yıl yaşar. SC ve kemo terapi (KT) yapılır. Kan beyin bariyeri bozulunca etki artar, temazolamidin etkisi tartışmalıdır. DNA tamiri için moleküler gen terapisi, pro inflamatuvar sitokin IL₁₃ salgısını inhibe eden tedavi kullanılır, çünkü %70 olguda IL₁₃ reseptörü aşırı ekspresyonu mevcuttur^{36,37}.

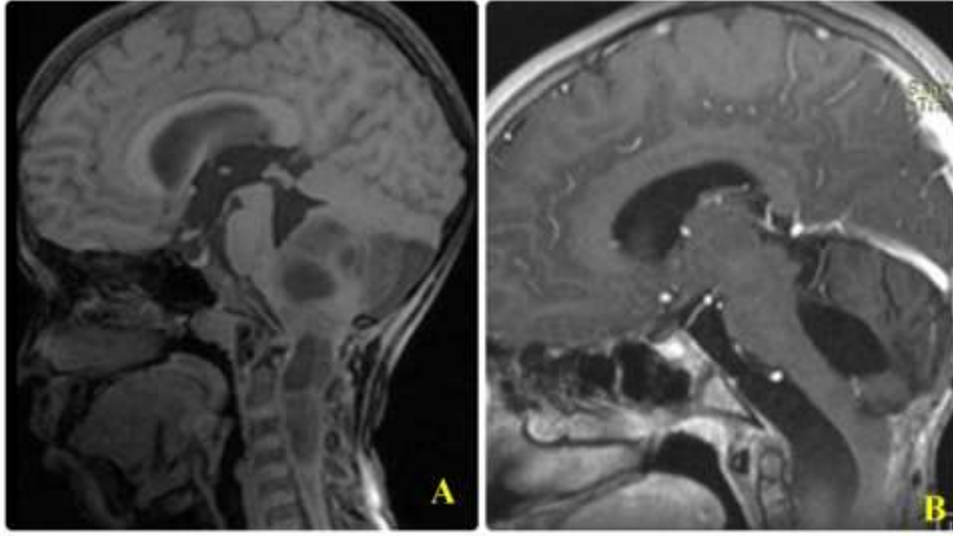
Medulla tümörleri: Büyük çoğunluğu fokal veya posteriora 4. ventriküle doğru çıkmış eksofitik tümördür. 4. ventrikülü doldurursa hidrosefalus meydana gelir. Lateral eksofitik tümör varsa PCA tümörünü taklit eder, %70 alt kranial sinir tutulumu, %53 uzun traktus arazi, %87 serebellar disfonksiyon, ses kısıklığı, kusma, bulantı, ataksi, aspirasyon pnömonisi mevcuttur. Bazen bu bulgular ön planda olduğunda hasta gastro intestinal sistem tarafından takip edilir. Genellikle tümör GTR edilir, bazen debulke ile hacmi azaltılır %65'ı 5 yıl yaşar^{9,20}.(Resim 10).



Resim 10: Medulla tümörü.

Serviko medüller tümörler: Ortalama 7 yaşında pik yapar, en sık üst servikal kord dan çıkan düşük dereceli astrositom görülür. Yukarı seyirle medullaya ulaşır, bulgular daha çok servikal spinal korda aittir, tedrici artan güçsüzlük, boyun ağrısı, pareteziler görülür, ikinci sıklıkta gangliomlar görülür, bu grup tümörler, traktus boyunca invazyonsuz büyürler bu nedenle beyin tümöründen daha çok intraspinal tümöre benzer, spinal bulgular hakimdir, infiltrasyon yapmazlar, iyi demarkasyonları vardır, dekussasyo ve piamateri geçemezler, burada eksofitik çıkıntı yaparlar. MRI'de servikal kord içinde medullayı yukarı doğru iten hipointens kitle görülür, ikinci bir grup dekussasyo piramidalisi geçerek sisterna magnaya uzanır, obeksi tutar dördüncü ventrikülü tıkarsa hidrosefalus meydana gelir, mural nodüllü kistik olabilir. Alt grup kranial sinir lezyonu ve buna bağlı aspirasyon pnömonisi yaparlar, bu grup medulla tümörünü taklit eder malign seyirlidir, MRI'de T1' de hipo T2' de hiperintens görülürler, tedavi GTR dur. Düşük derecelilerde sonuç yüz güldürücüdür.

İnfiltratif olanda operasyonda traktusları zedelememek için DTI traktografisi yapılır. Beyin sapının etkilemesi prognozu kötüleştirir, Adjuvan KT ve RT den faydalanır^{7,26}. (Resim11).



Resim 11. Serviko medüller tümör çoğunlukla dekussasiyo pramidalis ve traktusları geçemez, bazen sisterna magna, 4. ventrikül ve PCA' yı doldurarak hidrosefalusa neden olabilir.

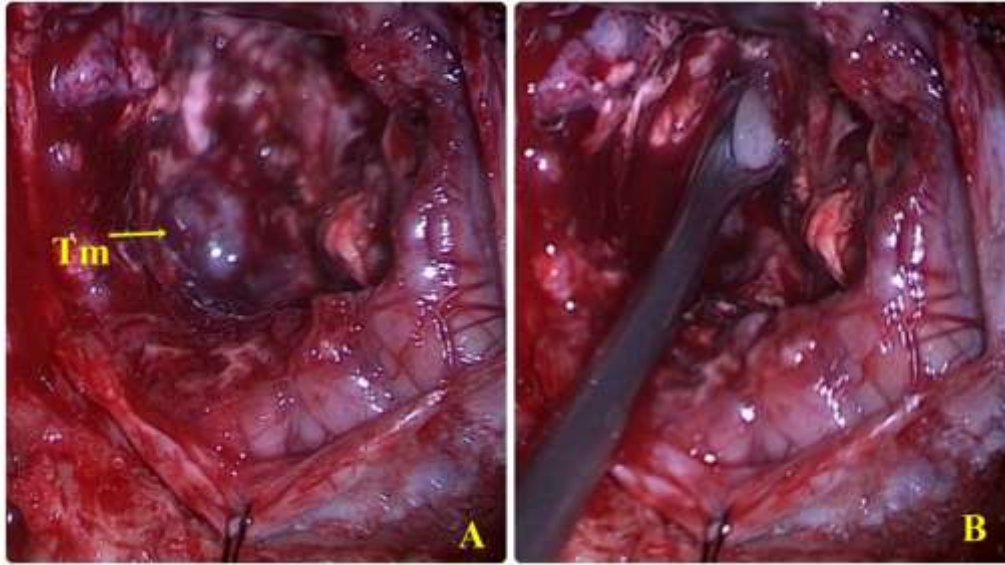
Cerrahi Tedavi: Kafatasına ilk cerrahi müdahale mezolitik çağda yapılmıştır. Kafatasına açılan trepandan sonra, kafa kemiğinin büyümesi bu hastanın ölmediğini gösteriyordu. Galen (130-200), Andrea Vesalius (1514-1564), Thomas Willis in (1621-1675) çalışmaları beyin tümörlerine cerrahi müdahalenin yolunu açtı. İlk kez 1884 yılında Richman Godlee fokal epilepsi geçiren hastanın tümörünü lokalize ederek opere etti. Hasta bir müddet sonra enfeksiyon nedeniyle eksitus oldu.

Modern beyin cerrahisi 19.yy da anestezi, asepsi, serebral lezyonun nörolojik lokalizasyonunun belirlenmeye başlaması ile ilerledi. Ancak 20. yy kadar tümör nedeniyle BS'na yeterli cerrahi müdahale yapılamadı^{1,6}.

Bunun sebebi, BS'nda hassas bölgelerin yaygın olması, tümörün kritik strüktürlere invazyonu, yüksek rekürrens olması, tümör lokalizasyonlarının kesin olarak tespit edilememesidir. Bu bölge; retiküler formasyon nükleusları, refleks arkları, çeşitli ve önemli merkezlere bağlantılarının olduğu önemli çekirdeklere sahiptir. Kafa çiftleri, nükleusları ve sınırları burada bulunur, retiküler formasyonun uyanıklığın devamı için gerekli olduğu, 1940-50 yıllarında Morozzi'nin araştırmaları ile açığa çıkarıldı. Bu bölge solunum, kardiyovasküler işlevi, kas tonusu, bilinç düzeyi, farkında olma, duyuşal uyarılara uygun motor cevabın düzenlenmesinde rol oynuyordu. Ayrıca katekolaminler, indolaminler, enkefalinler, çok sayıda nörotransmitter salgılar. Üstelik bu bölge tümörlerinin çoğu diffüz, infiltratif, invaziv ve malign kabul ediliyordu. Bu nedenle cerrahi endikasyonun olmadığına inanılıyordu. Özellikle tanıda MRI kullanılması perfüzyon, diffüzyon, fonksiyonel, MRI spektroskopisi ve DTI'nin tanıda kullanılması ile tümörlerin, çevre nükleuslarla, traktuslarla ilişkisi ve tümör bölgesinin net olarak lokalize edilmesi histolojik tanı, biyolojik davranışının anlaşılması, ultrasonik aspiratör, lazer gibi yeni operasyon aletlerinin bulunması BST' ne müdahaleyi kolaylaştırdı^{14,24,31}.

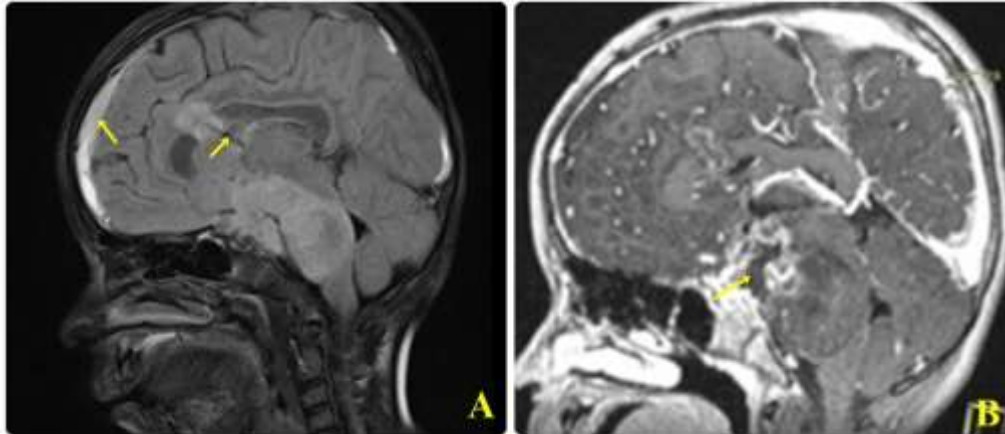
Aslında bir doku ne kadar önemli merkezler içerirse içersin tümör infiltratif olmadıkça çevre dokuları iterek kendine yerleşebileceği lokalizasyon kazandırabiliyorsa zararsız giriş yolu bulunup günümüz teknikler ile çıkartılabilir.

BST' leri çıkarılırken maksimal eksojür, minimal veya hiç traksiyon yapılmamalı, merkezden periferine doğru rezeksiyon yapılmalı, nörolojik defisit olmamalı, sekonder hidrosefalus gelişmemeli, BOS yolları tıkalı ise açılıp akışın devamlı düzenli olması sağlanmalıdır (Resim 12).



Resim 12. Tümör; santralden periferik doğru rezeksiyonla çıkarılır, tümör normal dokulara çevreler.

Hidrocefalus nedeniyle hasta düşkünse; genellikle cerrahlar operasyonu geciktirmeye meyillidirler ancak hastanın semptomları beyin sapı struktürlerinin bası altında kalmasından ileri gelebilir bu nedenle erken operasyon önemlidir. Hastaya antiödem tedavisi zaman kazandırabilir, ventriküler drenaja alınabilir, ancak dikkat edilmelidir. Kontrolsüz yapılan drenaj yukarı herniasyonla posterior serebral arterler tentoryum da insisura tentoride sıkışarak körlüğe, beyin sapında kanamaya, mortalite ve morbiditeye neden olabilir(Resim13).



Resim 13: Ventral ekzofitik pontin gliom: diensefalon, pre ve supra kiazmatik sisternalara, kontrolsüz ventriküler drenaj, supratentorial herniasyona ve subdural hematoma neden olabilir. Parsiyel rezeksiyonda belirgin düzelme olur.

İleri derecede hidrocefalus yoksa, üçüncü ventrikülostomi yapılabilir, VP şant takılabilir, hastada kusma, bulantı varsa elektrolit bozukluğu tabloyu ağırlaştırır. Operasyondan önce profilaktik, antibiyotik verilmeli, idrar sondası takılmalı, intra arteriyel kanül konmalı, hasta çocuksa operasyondan önce ve sonra mental, fiziksel durumu, gelişmesi takip edilip tedavi edilmelidir. 4 yaş üstü çocuklara nöropsikolojik test, 3 yaş üzerinde vineland adaptive davranış testi yapılmalıdır^{5,10,24,25}. Peritümöral ödem varsa deksametazon başlanmalı, eğer tümörün malign olduğu düşünülüyorsa pre op spinal MRI çekilerek post op çekilen spinal MRI görüntüsünün metastaz mı, kan mı, debridatlarını ayrılmalıdır.

Operasyonda amaç, leptomeningeal debositler dahil nörolojik defisit olmaksızın GTR dur. Eğer tümör germ hücreli tümörlerde olduğu gibi KT ve RT ye iyi cevap veriyorsa hastayı riske atmaya gerek yok, alınacak tümörün maksimal alınır, böylece RT ve KT'ye daha iyi cevap vermesi için sitoreduktif cerrahi yapılmış olur. Hastada germ hücreli tümör düşünülüyorsa alfa fetoprotein, beta human koryonik gonadatropin hormon, plesantal alkalen fosfotaz bakılmalı, görüntü diffüz gliom gibi değilse, kesin tanıda şüphe varsa, stereotaktik diagnostik biyopsi alınabilir, bu bize rezeksiyon sınırını bildirir, tedavide bizi yönlendirir (5,22,23,38).

Nöroanestezi ve hasta pozisyonu; çocuklarda hava yolu farklı, kan volümü az, saçlı deri ince ve nazik, kolayca hipotermi, hipovolemi, anemi gelişir. Sulkuslar giruslar iyi gelişmemiştir, planlı disseksiyon ve cerrahi koridor açmaya müsait değildir.

Lokalizasyonuna göre tümör cerrahın seviyesinde elleri ile kolayca ulaşabileceği durumda olmalıdır. Posterior fossa tümörlerinde çoğu cerrah hastayı oturur pozisyonda opere eder, bu pozisyonun avantajları yanında dezavantajları daha çoktur. Tümör iyi ekspoze edilir, mikroskop iyi ayarlanır ve dokular daha iyi görülür, hemoraji ve beyin ödemi şişmesi minimal olur, ancak cerrahın elleri yukarıda olduğundan yorgunluk fazladır. Kardiyo vasküler instabilite meydana gelir, postüral hipotansiyon gelişir, pnömosefalus, intra serebral hematoma ve serebral hipoperfüzyon meydana gelebilir.

Hava embolisini önlemek için dizler bükülür, koltuk altına kadar basınçlı gömlek giydirilir, hasta hidrate edilir, bu pozisyonda başın 3 noktada pinle tespiti gerekir, bu 18 aya kadar yapılmaz, 18 ay 5 yaş arası kontrollü yapılır, 18 ay altında horseshoe(at nalı başlık) kullanılmalıdır. Oturur veya prone pozisyonda boynun aşırı fleksiyonundan kaçınılmalı, çene göğüse 2 parmakdan fazla yaklaştırılmamalıdır. Başın iki yanına yastık konulmalı, göz pomadı sürülmeli, ped ile gözler desteklenmelidir. Prone pozisyonunda endotrakeal tüpte king meydana gelebilir, düzeltileniyorsa nazal entübasyon gerekir.

İnfratentorial tümörlerde anti epileptik ilaca gerek yoktur. Endotrakeal tüpün sağ bronşa girip girmediği kontrol edilmelidir. Çocuklar çok kolay hipotermiye girebilir, bunun için gerekli önlemler alınmalıdır. Prekordial doppler ve CO₂ monitörü takılmalıdır (15,35).

Operasyonda tümörün lokalizasyonu için: 1.) Stereotaksi kullanılabilir, dokuya giriş noktasını, yolunu, tümörün yerini gösterir, operasyon yapılmazsa bile biyopsi alınabilir. 2.) İntraoperatif USG; subkortikal lezyonları gösterir 3.) Neuroendoskopi; ventrikül ve ventkül ile ilişkili ameliyatlarda BOS ile ilgili üçüncü ventrikülostomi pellusidotomide kullanılır, tümör bu yolla da alınır alınmazsa da biyopsi alınabilir. 4.) İntaroperatif MRI; operasyon anında 3 teslalık MRI ile tümörün kesin yeri, distorsiyone bölgeler, alınan tümör miktarı residiv belirlenir^{9,15,30}.

Bu nedenlerle özellikle 4 yaşından küçük çocuklarda olmak üzere BST' de prone pozisyon tercih edilir, orta hat infratentorial yaklaşımla tümör ekspoze edilir. dorsal ekzofitik ve fokal meduller, pontin, tümörlerde concorde pozisyonu denen modifiye prone pozisyon tercih edilir.

Operasyon alanı düz olacak şekilde boyun öne cerrahtan uzaklaşacak şekilde 30° fleksiyona getirilir sırt eleve edilir, boyun fleksiyonunda jugular venlere bası olmaması önemlidir, mutlaka drenaj sağlanmalıdır. Deri insizyonu ortadan unıondan C2 ye kadar uzatılır, transfer sinüsten foramen magna kadar kraniektomi veya kraniotomi yapılır^{15,26,39}.

Palpasyonla, dura sertse ventrikülostomiden veya sisterna magnadan 10-20cc BOS alınır, transfer sinüsten C2'ye kadar dura Y şeklinde açılır, tümör servikomeduller bölgede ise suboksipital kraniotomi ne kadar az yapılırsa post op kifoza o kadar az olur. Tümör meduller bölgede ise sisterna magna açılır, alt vermiş yarılarak ventral ve lateral BS'na girilir. Tümör lateral medulla veya ponsta ise prone supine /oblique, lateral veya parkbench ve lateral oblik pozisyonu kullanılabilir. Bu pozisyonlar hastanın; boynun durumu, tümör büyüklüğü, korumak istediğimiz kranial sinir, cerrahın alışık olduğu duruma göre ayarlanır, operasyon alanı üste gelecek şekilde aksillar roll konarak bacaklar flekse edilip aralarına yastık konur, bel ve kalçalar desteklenerek hazırlanır. Baş çivili başlıkla fleksiyona getirilerek 150° aşağıya çevrilerek retromastoid kraniektomi ile transfer sinüs ve sigmoid sinüse kadar olan alan explore edilir. Bu pozisyonlarda, mikroskopta iyi görüş elde edilir, hemoraji ve beyin de şişme az görülür, cerrahın eli yukarıdadır.

Kardiyovasküler instabilite ve postüral hipotansiyon, hava embolisi, pnömo safalus, intrakranial hematoma ve serebral kan akımında problem olmaz^{15,23,31}.

Fonksiyonel MRI: 8 yaşın üstündekilere belirli hareket ve konuşurularak, sensori motor merkezler belirlenir, tümör rezeksiyon edilirken bu merkezlerin zarar görmemesi sağlanır.

DTI: Piramidal traktus gibi beyaz cevherdeki ana yolları gösterir, tümörle ilişkisi saptanır, navigasyon yapılır.

Flair MRI: kontrastlı kontrastsız çeşitli frekanslarda çekilir, tümörün tuttuğu kontrast, rezidüel ve rekürren tümörü gösterir, operasyon da anatomik oryantasyon çok iyi olur, hudutları kesin olmayan düşük derece tümör rezeksiyonunda yol göstericidir^{2,26}.

Elektrofizyolojik monitör: motor uyarılmış potansiyel (MEP), somatosensorial uyarılmış potansiyel (SSEP), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP), kranial sinir ve nükleus stimülasyonları motor ve sensorial traktusların etkilenip etkilenmediğini görmek için monitörize edilir, bu odakların uyarılması ile sinyaller alınır ve maksimal tümör rezeksiyonu sağlanır. 4 yaşından büyük çocuklarda kranial sinir nükleuslarının 4. ventrikül tabanında fonksiyonel uyarımlarla haritalama yapılır böylece tümör ekstirpasyonu ve non fonksiyonel giriş yeri oldukça güvenli bir şekilde tespit edilir. Kortikal haritalama 8 yaşından büyük çocuklarda uyanıkken yapılır, strüktürel lezyon varsa: grid'ler 1cm derinliğe sokularak haritalama yapılmakta, 4 yaştan küçük çocuklarda 4. Ventrikül de non fonksiyonel koridor bulmak zordur. USG, DTI, SSEP, MEP, BAEP, elektromiyografi (EMG) multi modal EP yapılarak bu zorluk aşılmaya çalışılır^{10,15,25}.

Tümör Rezeksiyonu: Posterior ekzofitik pons, medulla, serviko medullar tümörlerine klasik posterior fossa açılımı ile ulaşılabilir.

Fokal Tümör: bu tümörler iyi demarkasyon hattına sahiptir, tümör orta konumda yerleşmişse orta hat, lateral de ise retromastoid bölge explore edilir. Orta hat tümörlerinde serebellomedüller sistern (sisterna magna) açılır, tonsiller ayrılır, tümör seviyesine göre alt vermis orta hattın insize edilerek ayrılır, 4. ventrikül tabanında kranial sinir nükleusları ve traktuslar daha önce belirlenmiş olduğundan tekrar gözden geçirilir. BS strüktürleri kesin olarak tespit edildikten sonra tümöre ait diskolorasyon olup olmadığına bakılır, (kist, solid kısım, nodül ekzofitik bölümü var mı yok mu diye bakıldıktan sonra) alt kranial, 6-7. sinire ait kollikulus fasialis bölgesine yakın olmamak kaydıyla uygun giriş alanı belirlenir, eğer afonksiyonel alan belirlenmesinde zorluk varsa USG' den yararlanılır, BS insize edilerek tümör explore edilip, kist varsa içine girilerek etraf dokuları zedelemeyen solid kısım eksize edilir. Solid kısmı büyükse önce merkezden periferik doğru debulke edilir, ince uçlu aspiratör kullanılabilir. Tümör benign; KT, RT'ye cevap verebilecek ise agresif operasyondan kaçınılır, tümör subtotal çıkarılır. Bunun dışındaki tümörlerle çevre dokudan titizlikle disseke edilir. DTI görüntüsüne göre traktus ve nükleusların yerleri ve tümör etrafında glial bariyer olmadığını göz önünde bulundurularak bu bölgeyi zedelemeyen GTR yapılır. Çevre dokudan tümör ayrılırken çevre dokunun yapısının bozulmaması için lazer bipolar koagülasyon kullanılmaz ve travmatize edilmez^{21,31,35}.

Midbrain'de ekstra oküler nükleuslar konjuge bakış merkezi, pons'ta kollikulus fasialis, medulla'da retküler formasyonda solunum merkezi, alt grup nükleusları, servikomedullar bileşkede; sensorimotor yollar, bası ile yassılaştıran ve distorsiyone olan kortikospinal traktus, travmaya oldukça açık ve kolayca lezyon olabilecek konumdadır.

Dorsal ekzofitik tümör: Tümör genellikle tonsiller ayrılınca sisterna magna da görülür, görülüyorsa inferior vermis bipolarla koagüle edilip, ayrıldıığında tespit edilir, tümörün ventral ve kaudal kenarı belirlenir, 4. ventrikül dorsal duvarı ince ise tümör içine girilip debulking edilir, istenirse ultrasonik aspiratör yardımı ile tümörün BS'a girdiği yere kadar kolaylıkla alınır. BS'a girdiği bölge tümör içinde kalmak kaydı ile merkezden periferik rezeksiyon edilir. Operasyon esnasında EMG, SSEP, MEP gibi erken uyarı sinyallerine dikkat edilmelidir. Çoğu cerrah rezidü tümör bırakmak istemez ancak subtotal rezeksiyonda bile hastanın uzun süre yaşayabileceği unutulmamalıdır^{3,19,33}.

Servikomedüller tümörler: Üst servikal medullaya da spinal tümörlerde olduğu gibi 11 nolu bıçak veya cerrahi lazerle dorsal root giriş alanına dikkat ederek insizyon yapılır. Yüzeyin hemen altında tümör ve varsa kist görülür, piamater açılınca 7,0 prolenle traksiyone edilir ve kordun mobilize olması için dental ligamentlerde kesilebilir. Tümör iyi lokalize edilemiyorsa USG kullanılabilir tümörün süperior ve inferior

polune kadar insizyona gerek yoktur kavite içinden distal pol nispeten kolay rezeksiyon edilir, eğer rostral pol kaviteden iyi belirlenip kesilemiyorsa insizyon yukarıya uzatılabilir medulla genellikle yukarı doğru itilmiştir. Kranial ve kaudal de aşırı traksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü rostral traksiyonda solunum bozukluğu, arreste, alt grup tutulumu olabilir. Posterior inferior serebellar arterin (PICA) travmatize olmamasına özen gösterilmeli, tümör önce ince uçlu ultrasonik aspiratörle veya mikro cerrahi teknikle debulke edilir. kord ve traktuslar distorsiyone olmuş, gerilmiş, yassılaştırmış ve incelmıştır, kolay lezyona uğrar, bu nedenle monitör sinyallerine dikkat edilmelidir. Tümör GTR edildikten sonra hemostatik ajan kullanılmadan hemostaz yapılır. Tümörle hemostatik ajan ameliyat sonrası çekilen MRI'de rezidü tümör ile karıştırılabilir. Dura greft ile de olsa su sızdırmaz bir şekilde kapatılır^{14,15,38} (Resim 14).



Resim 14. Servikomedüller tümör: Ekzofitik, 4. ventrikül içine ekstansiyon, hidrocefalus, inregüller görünüm mevcuttur.

BS tümörlerine bu yaklaşımların dışında, mezensefalon tümörüne geniş silvian disseksiyonla pterional yaklaşımla optiko karotid, ve kortiko okulomotor üçgenden ventral ve lateral mezensefalon tümörü çıkartılabilir. Mezensefalondan pineal loja III. ventriküle uzanan tümörlerde; oksipital interhemisferik transkalozal yolla splenium açılarak ulaşılabilir.

Tektum tümörlerine subokspital yolla tentoryum açılarak ulaşılabilir, supratentorial uzanımlar da rahatlıkla alınabilir.

Pons ve mezensefalon lateralindeki lezyonlar infratemporal yolla tentoryum açılarak koroidal fissurun içindeki koridorla ulaşarak rezeksiyon edilebilir. Lateral ekzofitik tümörlere PCA tümörleri gibi presigmoid veya retrosigmoid yolla kranial sinir arasından veya etrafından rezeksiyon edilir.

Operasyondan sonra hastanın durumuna göre nöroşirurji yoğunbakım ünitesinde rutin bakım yapılmalıdır. Özellikle çocuklarda, elektrolit, hormonal, epilepsi takibi yapılmalı, analjezi sağlanmalı serebellar semptom, mutizim, nörolojik bulgular, kranial sinir parazileri, bulantı, kusma şikayetleri takip edilmeli ve mümkün olduğu kadar giderilmeli hasta yanında aileleri de bilinçlendirip desteklenmelidir^{33,34,35}.

Rekürrens rezidüel tümör indentifikasyonu için zamana ihtiyaç vardır. İlk 72 saatlik MRI'de travmatik dokunun kontrast tutması, methemogloblin bizi yanıltır, daha sonraki spinal MRI ile metastaz takip edilir, pre op MRI ile kıyaslanır, operasyon anındaki kanamalar birkaç günde rezorbe olur hastada şant varsa bununla da metastaz olabilir. Çocukluk çağında düşük derece gliomlar, genellikle anaplastik transformasyon göstermez, ancak anaplastik görünüm verebilir, bu nedenle patologlar uyarılır. Desmoplastik medullablastoma, pleomorfik ksanto astrositoma AT/RT yanlışlıkla GBM, PNET zannedilebilir tümörleri ayırmak için markerler immuno sitokimya, proliferasyon indeksi, sitogenetik analizler yapılır.

Kemoterapi(KT): Düşük derece gliomların progresyonunun kontrolünde önemlidir. Ependimoma, düşük derece glioma, pilositik astrositoma, grade II astrositoma da agresif cerrahi gerekir. BS, hipotalamus, optik

sinir, optik traktusu tutan bazı tümörlerin her zaman GTR'u mümkün değildir. GBM, medulloblastom, ependimoblastoma, germ hücreli tümör GTR yapılsa bile yüksek rekürrens sıklığına sahiptir. O nedenle sinding metastaz ve rekürrens yapar^{28,35,39}.

Germ hücreli tümörler gibi bazı tümörlerde KT ve RT ye çok hassastırlar, bu nedenlerle GTR' da hastayı riske etmeye gerek yoktur. Adolesandan önce kognitif ve endokrin bozukluk yaptığından RT dozu düşük tutulup KT yapılır.

PNET ve medulloblastom da fraksiyonel 2, 3, 4 Gy' lik, kraniospinal RT yapılırken, aynı anda düşük doz Vincristine verilir. RT' den sonra Camustine, Cisplatin, Vincristine verilir. Bu tedavi ile hastaların %86' sı üç yıl yaşar, ancak çocuklarda bu tedavi IQ skorunu azaltır, bazen KT' ye Cyclophosphamide ilave edilir. RT yapılırken Carboplatin + Vincristin, Actinomycin D, 6 Thioguanine + CCNU veya BCNU, Procarbazine, Carmustine, Lomustine, Cisplatin, Cyclo Sporin kombine edilebilir^{14,24,39}.

Yüksek dereceli glioma: GBM' de GTR ve RT takiben 6 ay Temozolamid verilir. DNA daki gen tamiri için 6 metil guanine DNA metil transferaz kullanılır. Aynı tedavi anaplastik astrositomada da geçerlidir.

Yüksek dereceli gliomalar, GTR' dan sonra uzun süre tedavisiz yaşayabilir. Carboplatin ve Vincristine tedavileri post op dönemden sonra rezidü ve rekürrenslerde etkilidir.

Germ cell tümörler: RT' ye çok hassastır. %90 RT ile 5 yıl yaşar, KT %84 re solüsyon sağlar en çok Cyclophosphamid, phosphamide, etuposide ve carboplatin kullanılır. Küçük dozda KT, RT ile birlikte kullanılabilir^{25,27,31}.

Ependimoma ve diffüz pontin gliom da, AT/RT de KT' nin etkisi kısıtlıdır. Rapamycin ve deriverleri (Radoo L) denenmiş, sınırlı etki sağlanmış, subependimal dev hücreli astrositomada iyi neticeler elde edilmiştir. mTOR sinyalini S₆ kinaz ve protein sentezini inaktive eden Guanozin trifosfata (GTD'ase) bağımlı fosforilasyonunun inhibisyonu hücre büyümesi ve proliferasyonunu engelleyen eF₄E ve 4EBP ilaçları da tedavi de yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır. Normalde mTOR sinyali artınca kinazlar aktive olur, hücre büyümesi ve protein sentezi artar, buradaki mutasyon hamartin ve tuberin denen anormal protein yapısındaki hamartomlar beyinde, BS'da beyin dışında böbrek, kalpte, akciğerde sentez edilir ve yerleşir, mTOR sinyalini engelleyen Rapamycin deriverleri tedavide etkilidir^{6,12,26,27}.

Radyoterapi (RT):BST' lerinin çoğu benign, radyosensitif dir. İmmatür beyinlerde, tam gelişmemiş beyaz cevherde atrofi ve dejenerasyona neden olur. Noro endokrinopati, retinopati, vaskülopati (sekonder moya moya dahil), miyelopati, sekonder anjiopati ve kavernoöz malformasyon, DNA' ya etkisi ile menenjiom, düşük ve yüksek dereceli gliom, tiroid karsinomu, düşük dereceli gliomların derecesinin artması, NF₁₋₂, bazal hücreli karsinom, bilişsel bozukluklar ortaya çıkar. Normalde çocuklarda düşük dereceli gliomların derecesi nadiren yükselir, RT' den sonra malign transformasyon daha sık görülür.

RT'de doz en az 50 Gy olmalı, bu fraksiyonlar halinde verilmeli, fraksiyonlar artırılarak 70 Gy kadar çıkarılabilir. 78 Gy'den fazla radyasyon dozunun artırılması hem faydasız hem de oldukça fazla komplikasyonludur^{23,35}.

Stereotaktik radyocerrahi (SRS): sınırları kesin olan maksimal 10cm³ lük alana yüksek doz radyasyon tatbikidir. Radyasyon multipl alanda multipl açılarla tek seferde verilir. Hedef önceden baş fikse edilerek bulunur, böylece radyasyondan etraf doku zarar görmez. BS, kranial sinir, hipotalamus gibi bölgeler tahrip edilmeden tümöre şua verilir. Eğer aynı şua fraksiyonel verilirse stereotaktik RT denir. 2,5-3cm den büyük tümörde fayda sağlamaz 3 tip SRS vardır.

Gamma kufe radyocerrahi: 201 kobalt kaynağından çıkan foton enerji emisyon esasına dayanır.

Lineer hızlandırıcı cihazı (LINAC): yüksek X ray verilen ağır metalden hızlandırılmış elektronlar çıkartılarak tümör üzerine sevk edilir.

Proton ışın cerrahisi: Proton yayılmasından elde edilir, yüzeye etki etmeden beyin derinliklerinde büyük lezyonlara yüksek enerji verilerek tahrip edilir^{21,26,31}.

İmmünolojik tedavi: Tümör hücreleri gelişmeye, çoğalmaya başlayınca immünolojik sistem farkına varır ve reaksiyon gösterir. Tümör büyüdükçe multi linear diferansiyasyon ve multi antijenik yapı kazanır. Salgıladığı maddeler ve faktörlerle (glikozaminoglikan, transformin büyüme faktörü) antijenik yapıların lenfositler tarafından öğrenilmesini engeller, yine de çeperinde tümör infiltratif lenfosit (TIL) lerden tümör hücreleri alınarak konakçı lenfositleri ile karşılatılır ve tümör antijenik yapılarına hassas hale getirilip tekrar konakçıya verilir. Hassas hale gelen T- helper natural killer hücreleri uyarır, B hücreler aktive hale gelir. Sitotoksik T cell hassas hale gelir, makrofajlar mobilize olur ve sitokinler (IL₂ IL₁₀ IL₁₃) salgılanır majör histokompatibilite faaliyete geçer sonuçta tümör dokusunu destrükte etmeye başlar bu adaptif tedavinin esasıdır^{15,39}.

Bunun dışında tümörde çeşitli, immünolojik tedaviler denenmektedir. Bunların en önemlisi tümör dendritlerine karşı oluşturulan antikorlardır.

Tümörlerde büyüme faktörü (GF) etkisi ile kontrolsüz büyüme, intra sellüler sinyaller ve Kinaz (K) etkisi ile ayarlanır. Bu nedenle GF, K'ı hedef alan birçok antikor geliştirildi. Ancak büyük molu antikorlar, kan beyin bariyerini (BBB) geçememektedir. Bunların yerine küçük mol ağırlıklı antikorlar elde edilerek intravenöz tedavide kullanılmıştır. Büyük mol ağırlıklı antikorlar ise operasyonda tümör içi veya operasyon lojuna konulmuştur. GF içinde en çok kullanılan epidermal GF (EGF) ve VEGF dur. Bunların fonksiyon görmesi için reseptörünün dokudaki reseptöre bağlanması, bunun için de reseptörünün fosforlanması gerekmektedir. Bu fosforlanma işlemini Tirozin kinaz sağlar, sinyal Ras, Raf, Mek, Map, P13K, akt, mTOR, VEGF, EGF genlerin den gelir ve farnesil transferaz (FT) enzim üzerinden tümör mitoz, apoptoz, anjiyogenezi düzenler. FT enziminin küçük mol ağırlıklı inhibitörleri bu nedenle tümör tedavisinde kullanılmaktadır. GF reseptörleri ve K, intrinsik hücre sinyallerini, gen ve epigenetik değişim sinyallerini FT üzerinden ayarlar. Negatif sinyalleri regüle eden tümör promoting fibrol ester (TPF) ve Diaçil gliserol (DAG) etkisini önleyen antikorlar geliştirilmektedir^{15,39}.

mTOR hücre büyüme ve proliferasyonunu önler bundaki mutasyon hamartin ve tuberin sentezini yapar ve BS'da hamartomlar meydana gelebilir. Rapamycin deriverleri mTOR sinyalini inhibe ederek ribozomal protein fosforilasyonu ve protein sentezini önler.

İmatinib, mesilat (Gleevec) gibi küçük mol ağırlıklı K inhibitörleri BBB'yi kolay geçer ve BST tedavisinde kullanılır. İnsan genomunda bilinen 500 K encode var. Bunlardan 30 tanesi kanser tedavisinde kullanılıyor.

EGF reseptörü ve tenascin, insulin like GF, plesantal GF, platelet derived GF, VEGF, Hepatosit GF/Scalter, yaşamı, migrasyonu, anjiyogenezisi etkiler antikorları tedavide kullanılmaktadır.

Bunların dışında, 6 guanin DNA metil transferaz (gen ve epigenetik promotör metilasyonu düzenler) viruslarla aktarılan: suid gen, citokin (IL₁₃ IL₂), apoptotik gen (kaspaz, ribonüklea redüktaz enziminin tahribi) anjiyogenezis inhibitörleri (avastatin, alfibercept, vatanabid trombospodin endostatin), ile biyolojik tedaviler yapılmaktadır.

Tümörler, pleomorfizm, multilinear differansiyasyon, heterojenite gibi nedenlerle multi antijenik yapıya sahiptirler. Bu sebepten dolayı immünolojik tedavileri zordur. İmmünolojik tedavi için 100 biyolojik hedef belirlenip bunlara karşı antikor elde edilmiştir. BBB sağlam olduğu sürece büyük moleküler ağırlıklı antikorlar bu bariyeri geçemezler. Bununla birlikte Sinyal iletim yollarını etkileyen Ras, Raf, Mek, Mapk, mTOR, PDGF, VEGF, EGF ve reseptörlerine karşı küçük molekül ağırlıklı antikorlar yaklaşık 30 K inhibitörü, DNA repair suid gen ve bunların anjiyogenesis inhibitörleri, RT, KT kombinasyonları tedavide ümit vaat etmektedir (21,35,36,37).

Sonuç

Beyin sapı tümörleri sıklıkla çocukluk yaş grubunda görülmektedir. Özellikle 8 yaşından önce fonksiyonel haritalama, yapılamadığından, tümör rezeksiyonu sırasında afonksiyonel, uygun bir cerrahi giriş yerinin bulunması hala problemlidir. Bu nedenle tedavide radyoterapi (3 yaştan sonra), kemoterapi, metilasyon ajanları, DNA tamir tedavileri, adaptif terapi ve eğer genetik tarama uygunsa, kök hücre tedavisi ümit vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Kaufman B Brainstem Gliomas. Text book of neuro oncology Chapter 8 eds: Berger S.M, Prados M.D. Elsevier Saunders Philadelphia. 2005;627-33.
2. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre J-Y. Brainstem gliomas in children and adults Curr. Opin. Oncol. 2008;20:662-67.
3. Goodrich TJ. Landmarks in the history. Principles of Neurosurgery. Eds: Rengacharg S.S, Wilkinsin H.R 1.2-1.25 Mosby London.1994.
4. Kaye H.A, Laws R.E Historical perspective. Bran Tumors Third eds: Kaye H.A, Laws R.E.Elsevier New York.2012;1-6.
5. Koos W, Miller M.H. Granulomas Tuberculomas. Intracranial Tumors of Infants and ChildrenGeorg Thieme Verlag Stutgard.1971;137-38.
6. Burton E.C, Lamborn K.R, Feuerstein B.G, Prados M, Scott J, Forsyth P, Passe S, Jenkins R. B, Aldape J.K. Genetic Aberrations Defined by Comparative Genomic Hybridization Distinguish Long-Term from Typical Survivors of Glioblastoma. Cancer Research 2002;62:6205-10
7. Warrem K.E, Killian K, Suuriniemi M, Wang Y, Quezado M, Maltzer P.S. Genomic aberrations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. Neuro-Oncology.2012;14:326-32.
8. Davis M.j, Ramakrishnan L. The role of the Granuloma in Expansion and Dissemination of Early Tuberculous Infection. Cell 2009;136:37-49.
9. Dubey A, Patwardhan R.V, Sampth S, Santosh V, Kolluri S, Nanda A. İntracranial Fungal Granulomas analysis of 40 patients and review of the literatüre,İntracranial Fungal Granulomas analysis of 40 patients and review of the literatüre. Surg Neurol. 2005;63;254-60.
10. Guillamo J.S, François D, Jean-Yves D. Brain stem Gliomas. Curr. Opin. Neurol. 2001;14:711-15.
11. Albers A, Gutmann D, Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. Expert Review of Neurotherapeutisc.2009;9:535-39.
12. Farrell C.J, Plotkin S.R. Genetic causes of the brain tunors: neurofibromatosis tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. Neurol. Clin. 2007;25:925-46.
13. Klæboe L, Blaasaas K.G, Haldorsen T, Tynes T. Residential and occupational exposure to 50-Hz magnetic field and brain tumors in Norway: A population-based study. İnt. J. Cancer. 2005;115:137-41.
14. Warren K, Jakacki R, Widemann B, Aikin A, Libucha M, Packer R. et al. Phase II trial of İntervenous labradimil and corboplatin in childhood brain tumors: A report from the children's oncology group. Cancer Chemotherapy and Parmacology. 2006;58:343-47
15. Warren E.K, Lonser R.R. Brainstem Tumors. Brain tumors. third edition Kaya H.A, Laws R.E; Elsevier New York. 2012;424-35.
16. Petritsch C, VandenBerg S.R. Stem cells and progenitor cell lineages as targets for neoplastic transformation in the central nervous system. Brain tumors. 3nd ed (Eds Kaya H.A, Laws R.E New York Elsevie. 2012;6-35.
17. Asthagiri R.A, Warren E.K, Lonser R.R. Brain tumors associated with neurofibromatosis Brain tumors. 3nd ed (Eds Kaya H.A, Laws R.E) New York Elsevier. 2012;558-99.
18. Pollack I.F, Pang D, Albright A.L, The long term outcome in children with late onset aqueductal stenosis resulting from bening intrinsic tectal tumors. J. Neurosurg.1994;80:681-88.
19. Salunke S, Sura , Tewari M.K, Gupta K, Khandelwal N.K. An exophytic brain stem glioblastoma in an elderly presinting as a cerebellopontin angle syndrome. Bristish J. Neurosurg 2012;26:96-8.
20. Fisher P.G, Breiter S.N, Carson B.S, Wharam M.D, Williams J.A, Weingart Jon D et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor calcification: indentification of pilocytic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. Cancer.2000;9:1569-76.
21. Truty JM, Targe Cancer Therapy Anderson Surgical Oncology eds: Bally W.E, Ching D.C. 2012;818-39.
22. Amano T, Inamura T, Nakamizo A, Inoha S, Wu C-M, Ikezaki K. Case management of hydrocephalus associated with progression of childhood brain stem gliomas. Child's Nervous System. 2002;18:599-604.
23. Smith M.A, Freidlin B, Gloeckler Ries L.A, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. J. National Cancer İnstitute. 1998;90:1269-77.
24. Donaldson s.s, Laningham F, Fisher P.G. Advances toward an understanding of brainstem gliomas. J. Of Clinical Oncology.2006;24:1266-72.
25. Framer J.P, Mc Neely P.D, Freeman C.R. Brainstem gliomas. Principles and pratice of pediatric neurosurgery.(Eds Albright A, Pollack I, Adelson P.) Thieme, New York. 2008;640-54.
26. Di Maio S, Gul S.M, Cochrane D.D, Henderson G, Sargent MA, Steinbok P. Clinical Radilogic and Pathologic Features and Outcome Following Surgery for Cervicomedullary Gliomas in Children. Child's Nervous System.2009;25:1401-10.
27. Gómez-Gosálvez F.A, Menor F, Morant A, Clemente F, Escrivá P, Carbonell J et al. Tectal tumors in paediatrics. A review of eight patients. Revista de Neurologia. 2001;33: 605-11.
28. Ternier J, Wray A, Putged S, Bodaert N. Tectal plate lesion in children. J. Neurosurgery. 2006;104:369-76.
29. Chico-Ponce se León F, Perezpeña- Diazconti M, Casto-Sierra E, Guerrero-Jazo F.J, Gordillo-Dominguez L.F, Gutiérrez-Guerra R et al. Stereotactically-guided biopsies of brainstem tumors. Child's Nervous System. 2003;19:305-10.
30. Samadani U, Judy K.D. Sterotactic brainstem biopsy is indicadet fort he diagnosis of a vast array of brainstem pathology.Stero. Funct. Neurosurgery.2004;81:5-9
31. Bowers D.C, Georgiades C, Aronson L.J, Carson B.S, Weingart J.D, Wharam M.D, etMelhem E.RBurger P.C, Cohen K.J. Tectal gliomas: natural history of an indolent lesion in pediatric patients. Pediatr Neurosurg. 2000;32; 24-29.
32. Robinson N.J, Kieran M.W. Diffuse intrinsic pontine glioma: A reassessment.J. Neuro-Oncology.2014;119:7-15.

33. Narayan P, Mapstroe B.T. Dorsaly exophytic brain stem gliomas Tex book of the Neuro-Oncology Eds: Berger S.M, Parados P.M. Elsevier Philadelphia. 2005;634-37.
34. Wang C, Zhang J, Liu A, Sun D, Zhao Y. Surgical treatment of primary midbrain gliomas. *Surgical Neurology*. 2000;53:41-51.
35. Başarır M, Özek MM. Beyin Sapı Tümörlerinde Güncel Tedavi Seçenekleri. *Türk Nöroşirürji Derg*. 2016;43-51.
36. Pollack I.F, Hoffman H.J, Humphreys R.P, Becker L. The long term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brainstem gliomas. *J. Neurosurg*.1993;78:859-63.
37. Joshi B.H, Puri R.A, Leland P, Varricchio F, Gupta G, Kocak M.et al. Identification of interleukin-13 receptor α 2 chain overexpression in situ in high-grade diffusely infiltrative pediatric brainstem glioma. *Neuro-Oncology*.2008;10:265-74.
38. Young Poussaint T, Yousuf N, Barnes P.D, Anthony D.C, Zurakowski D, Scot R.M et al. Cervicomedullary astrocytomas of childhood clinical and imaging follow up. *Pediatric Radiology*.1999;29:662-6.
39. Grenberg ML, Fisher PG, Freeman C, Korones D.N, Bernstein M, Friedman et al; Etoposide, vincristine, and cyclosporine A with standard dose radiation therapy in newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem gliomas: A pediatric oncology group phase I study. *Pediatr Blood & Cancer*.2005;45:644-48.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Derviş Mansuri Yılmaz
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Adana, Türkiye
e-mail: mansuriyilmaz@gmail.com

Geliş tarihi/ Received:15.11.2024**Kabul tarihi/ Accepted:**16.01.2025