



# Kafa Tabanı Kordomaları

## Skull Base Chordomas

İbrahim SUN, Koray ÖZDUMAN, M. Necmettin PAMİR

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Necmettin PAMİR / E-posta: npamir@acibadem.com.tr

### ÖZ

Kordomalar embriyonal notokord kökenli olduğu düşünölen nadir, yavaş büyüyen, lokal agresif tümörlerdir. Kafa tabanından sakruma kadar tüm omurga boyunca görölen kordomalar histolojik olarak benign karakterde olmasına rağmen yüksek lokal nüks oranına sahiptir ve nadiren metastaz da yapabilirler. Klinik davranış açısından kordomalar yavaş ve hızlı/agresif büyüyen iki ayrı grup olarak incelenebilir. Kafa tabanında yerleşen kordomalar kafa çifti bulguları ortaya çıkarabilirler. En sık karşılaşılan semptom çift görme ve baş ağrısıdır. Tedavi yaklaşımları arasında en etkin olanı cerrahi ekzyondur fakat kordomaların cerrahi tedavisinde, tümörün infiltratif-destrüktif olması ve nörovasküler yapılarla yakın komşulukları ve ilk tanı anında büyük hacimlere ulaşmış olmaları nedeni ile onkolojik rezeksiyon çoğu zaman mümkün değildir. Hastaların büyük bir kısmında adjuvan tedaviye gerek vardır. Yoğun parçacık ışınlamaları ve radyocerrahi yöntemleri rezidüel/reküran tümör tedavisinde etkin olarak bildirilmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kordoma, Kondrosarkoma, Kafa tabanı cerrahisi

### ABSTRACT

Chordomas are slow-growing, locally aggressive tumors thought to originate from the embryonal notochord. They can be seen along the entire spine from the cranial base to the sacrum and have high recurrence rates and can also rarely metastasize despite having a benign character. They can be evaluated in two groups regarding clinical behavior as slow growth and rapid/aggressive growth. Chordomas of the cranial base can lead to cranial nerve findings. The most common symptoms are diplopia and headache. The most effective treatment approach is surgical excision but the infiltrative-destructive nature of the tumor, proximity to neurovascular structures, and the large size at the time of diagnosis make oncological resection impossible for some cases. Adjuvant treatment is needed in the majority of the patients. Heavy particle radiation and radiosurgical methods are reported to be effective for the treatment of residual/recurrent tumors.

**KEYWORDS:** Chordoma, Chondrosarcoma, Skull base surgery

### GİRİŞ

Kordomalar embriyonal notokord kökenli olduğu düşünölen, nadir, yavaş büyüyen, lokal agresif tümörlerdir. Kafa tabanından sakruma kadar tüm omurga boyunca görölen, histolojik olarak benign karakterde olmasına rağmen yüksek lokal nüks oranına sahip, nadiren de olsa metastaz yapabilirler. Nörolojik bulgular tümörün lokalizasyonuna göre farklılık gösterir; En sık görölen bulgular çift görme ve baş ağrısıdır. Klinikte davranış açısından kordomalar iki grupta incelenebilir; Bunlar yavaş büyüyen grup ve hızlı-agresif büyüyen gruptur. Tümörün klinik davranışı ve hasta prognozu konusunda en önemli faktör tümörün biyolojisidir. Tedavi yaklaşımları arasında en etkin olanı cerrahi ekzyondur fakat kordomaların cerrahi tedavisinde, tümörün infiltratif-destrüktif olması ve nörovasküler yapılarla yakın komşulukları ve ilk tanı anında büyük hacimlere ulaşmış olmaları nedeni ile onkolojik rezeksiyon çoğu zaman mümkün değildir. Dünyada genel kabul gören tedavi stratejisi agresif bir yaklaşımla, cerrahi olarak mümkün olan en yüksek oranda tümör çıkarılmasını sağlarken, ek nörolojik kayba yol açmamak ve hayat kalitesinin korumaktır. Hastaların büyük bir kısmında adjuvan tedaviye gerek vardır. Yoğun parçacık ışınlamaları ve radyocerrahi yöntemleri rezidüel/reküran tümör tedavisinde etkin olarak bildirilmektedir. Kordoma biyo-

lojisinin anlaşılması, tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine yeni tedavi yaklaşımlarına imkan verecektir.

### TARİHÇE

Kordoma, 1856 yılında ilk olarak Luschka tarafından tanımlanmıştır. Bu tümörün klasik hücre tipi olan fizaliforöz hücreleri tanımlayan ve bunun kırıldak kökenli olabileceğini düşünölen ise 1857'de Virchow'dur. Zölch ilk olarak kordomalar içinde farklı prognostik grup olduğunu belirtmiştir. Müller ise 1858'de bu tümörlerin notokord kökenli olduğunu düşünmüş ve bu Götz tarafından 1997 yılında Galectin-3 ekspresyonunun gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Kordomaya bağlı pons basısını ilk kez Klebs 1864 yılında tanımlamıştır. Fischer ve Steiner Müllerin teorisini kullanarak tavşanlarda bir malign kordoma modeli tanımlamışlardır. Başarılı ilk cerrahi kordoma rezeksiyonunu 1909 yılında Cushing yapmıştır. Heffelfinger ise kondroid tip kordomayı 1910 yılında tanımlamıştır (29).

### İNSİDANS

Kordoma nadir bir tümördür. Literatürde insidansa ait bilgiler değişiklik göstermektedir. Farklı serilerde insidans %0.2 ile %6,15 arasında bildirilmiş olsa da şu ana kadar yayınlanan en geniş seride insidans yüzbinde 0,08 olarak rapor edilmiştir (41). Kordoma ve kondrosarkomlar benzer anatomik lokalizasyon

ve benzer histopatoloji nedeniyle bir çok klinik seride birbirinden ayırlanamamıştır. Bu çalışmalarda tüm intrakranial tümörlerin %0,2'sini ve tüm kafa tabanı tümörlerinin %6'sını, tüm kemik malignitelerinin ise %1-4'ünü oluşturdukları rapor edilmiştir (37,41). Kordomaların %32'si kafa tabanında, %33 omurgada ve %29 sakrumda görülür (41). Kafa tabanı olgularında cinsiyet dağılımı homojendir. Genellikle 50-60 yaş arası saptanır, 20 yaş altı görülme oranı %5'tir ve bu yaş grubunda daha agresif klinik seyir bildirilmiştir. Kordomalar tüm omurga tümörlerinin %17,5'ini oluşturur ve primer kemik kanserleri arasında kordomalar 4. en sık görülen patolojidir (41).

### PATOGENEZ

Kordomaların kökeni konusunda hala bilinmeyen çok şey olmasına rağmen tümör gelişimi konusunda bilgimiz son yıllarda önemli şekilde artmıştır. Korodomaların notokordiyal artıklardan kök aldığı konusundaki hipotez Müller tarafından 1858'de ortaya atılmıştır. Schisano ve Raffel'in 1982 yılındaki yazılarında kafa tabanındaki lokalizasyonların basisoccipt ve basissphenoid olduğu bildirilmiştir (37,38). Bu tümör lokalizasyonları notokordiyal kalıntıların yerleşimleri ile korelasyon gösterir (17,25,41).

Kordomaların notokordiyal artıklardan kök aldığını destekleyen bu çalışmaların ardından ailesel kordomalarda Brachyury geninin selektif duplikasyonu gösterilmiş ve ardından sporadik kordomalarda da bu proteinin normalden fazla yapıldığı bildirilmiştir (30). Primitif notokordda ekspres edilen ve sonradan kaybolan bu proteinin in vitro ortamda maturizasyonu durdurduğunu Hsu ve ark. tanımlamıştır (21).

### PATOLOJİ

Kordomalar yavaş büyüyen, kapsül oluşturmeyen, lokal-invaзив, nadiren de olsa metastatik olabilen tümörlerdir. Kafa tabanında bir çok anatomik lokalizasyonda görülebilir. En sık yerleşim yeri sfenookspital sinkondroz çevresidir. Metastazlar hastaların %3-48'inde görülür; daha sıklıkla sakrokoksigeal lokalizasyonlu tümörlerdir ve bulgu vermeyebilirler (9). Kordomalar ekstraaksiyel yerleşimlidir. Saf intradural olan kordomalar çok nadirdir. Gross incelemede jelatinöz görünümü ve lobüle olabilen lezyonlardır. Patolojik sınıflamada klasik, kondroid ya da dediferansiye tipler ayırılır. Işık mikroskopisi malign davranışa rağmen benin bir görünüm sergiler. Klasik kordomanın incelenmesinde berrak fakat granüler hücrelere rastlanır. Kordomaların psödo-kapsülü kafatabanında yumuşak dokuya infiltrasyonu sonucunda oluşur. Klasik kordomanın ışık mikroskop incelenmesinde berrak fakat granüler hücrelere rastlanır. Sitoplazma eozinofilik ve PAS (Periodik Asit Schiff) pozitifdir. Daha büyük, ekzantrik çekirdekli, vakuoller içeren retiküle sitoplazmalı fizaliforöz hücreler olarak bilinen hücreler içerirler. Bu hücreler kordomalar için spesifiktir. Klasik kordomanın varyasyonları olan ve ekstraselüler matriksin az olduğu "hücreden zengin kordomalar" ve adipositlere benzeyen hücrelerin de görüldüğü "lipoid kordomalar" tanımlanmıştır.

İlk olarak Heffelfinger tarafından tanımlanan kondroid kordomalar, laküner alanlarda kondrositlere benzeyen hücre

adacıkları içermeleri ile diğer kordomalardan histolojik olarak ayrılırlar. Bu lezyon birçokları tarafından kordomaların bir alt tipi olarak kabul edilmektedir.

Nadir olarak kordomalar yuvarlak hücreli tümörlere ya da işsi hücreli sarkomlara benzeyen alanlar içerebilir. Bu olgular dediferansiye kordomalar olarak adlandırılır; saldırgan bir davranışa ve kötü prognoza sahiptir. Pediatrik popülasyonda daha yüksek oranda görülür ve sıklıkla sakrokoksigeal bölgede yerleşir. Dediferansiye kordomalara ilk prezentasyonda %4 oranında rastlanır. Bu oran rekürren hastalarda %9'a kadar çikabilir.

Kondrosarkomlar benzer lokalizasyonlarda görülmelerine ve benzer morfolojiye sahip olmalarına rağmen kordomalara göre daha tahmin edilebilir ve benign bir davranış sergilerler. Kordoma, pleomorfik adenom, müsinöz adenokarsinom ve kondrosarkom tanıları birbiriyle karışabilir ve bu ayırım immunohistokimyasal tekniklerle yapılabilir. Kordoma patogenezinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanan Brachyury isimli bir transkripsiyon faktörü, kordomaların tanısı konusunda güvenilir bir protein olarak yerini almıştır (36). Ayrıca radyolojik ve morfolojik olarak kodromaları taklit edebilen kondrosarkomların izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu taşımaları da ayırıcı tanı konusunda önemli bir yardımcıdır (5).

### KLİNİK BULGULAR

Kordomalar kranial bölgeden sakrokoksigeal bölgeye kadar tüm omurga boyunca yerleşimli olabilirler. Doğal olarak klinik bulgular yerleşim yerine göre ve tümörün büyüme doğrultusuna göre değişiklik göstermektedir. Genellikle yıllar süren baş ya da boyun ağrısı gibi semptomların ardından hızlı başlayan nöropatolojik bulgular ile kliniğe başvururlar. Kafa tabanı kordomalarının cerrahi total rezeksiyonları spinal kordomalardakinin aksine nadiren mümkün olur. Hastalığın seyrini primer olarak biyolojisi belli etse de cerrahi rezeksiyon derecesinin yüksek olması yaşam süresini uzatmaktadır. Tedavi edilmemiş kordomalarda semptomların başlamasından sonra ortalama sağkalm 6-28 aydır. Dolayısıyla tanı alan semptomatik kordoma olguları tedavi edilmelidir. Tüm kordoma olgularında uygulanabilecek optimal bir tedavi yoktur. Cerrahi, radyoterapi ya da her ikisinin birlikte kullanımından sonra ortalama yaşam beklentisi 3,6 yıldan 6,6 yıla çıkar (24). Tümörün interensek biolojisine bağlı olarak semptomların başlaması ve klinik tanının konması arasındaki süre ortalama 1 hafta ile 16 yıl arasındadır.

Kordomalar konusunda şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalarda prognozları açısından birbirinden keskin sınırlarla ayrılan iki grup dikkat çekmiştir (24). Bunlardan ilki 3-5 yıl içerisinde mortal seyreden kötü prognozlu grup diğeri ise yavaş seyreden iyi prognozlu gruptur. Bugüne kadar bir çok araştırmacı bu iki grubun karakteristiklerinin ne olduğunu araştırmıştır. Laws 2001 yılında bu iki grup arasındaki farkın tümörün intrensek biyolojisinden kaynaklandığını bildirmiştir (24).

Kranial kordomalar sakrak kordomalardan 1 dekad önce klinik bulgu verirler. Diplopi ve baş ağrısı en sık görülen semptomlardır. En sık 6. ve daha sonra sırasıyla 3. ve 4. kafa

çiftlerinin paralizileri görülürken hastaların yüzde 50'sinde ptosis saptanmaktadır.

### TANI

Kordomaların gerçek tanısı patolojik inceleme ile konulur. Fakat radyolojik görüntüleme; Direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) gibi incelemeler tümörün özelliklerini belirlemeye yardımcı olur. Günümüz teknolojisi ile yapılan tetkiklerde kordoma ve kondrosarkoma ameliyat öncesinde radyolojik tetkiklerle güvenilir bir şekilde birbirinden ayrılamaz (28). Kordomalar ve kondrosarkomaların ikisi de mezenkimal kökenli tümörlerdir fakat farklı biyolojik özellikler gösterirler. Aynı nöral aksiste görülebilirler. Kranial kordomaların klasik görünümü klivusu simetrik infiltrate eden bir kitle şeklindedir. Tomografide kemik dokuda destrüksiyona yol açan bir yumuşak doku kitlesi görülür (23). Özellikle kranial foramen invazyonunu göstermek konusunda BT ayrımı daha iyi gösterir.

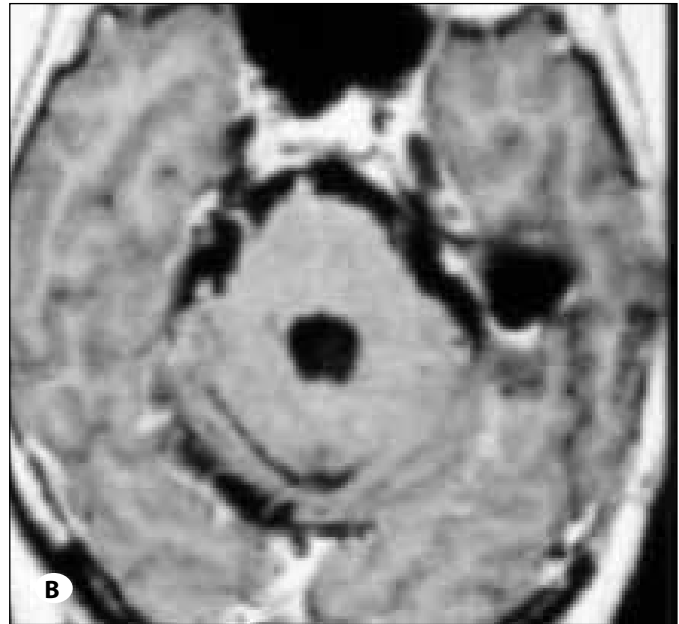
Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kordomaların görüntülenmesinde altın standarttır (Şekil 1A,B). Tipik olarak kordomalar MRG incelemesinde klivustan kaynaklanan ve ekspansil kemik destrüksiyonuna neden olan, homojen, hipointens lezyonlar olarak görünür. T1 ağırlıklı incelemelerde heterojen, hipointensken, T2 ağırlıklı incelemelerde heterojen, hiperintense değişken miktarlarda kontrast tutabilen lezyonlardır. Metastazlar sonrasında klivusta en sık rastlanan kitle kordomalardır. Normal klivus MR incelemelerinde düşük sinyal intensitesindedir ve yaşla birlikte kemik iliğindeki yağ miktarının artışına bağlı olarak T1 sinyali daha da azalır (42). MR incelemelerinde kordomaların lobüller oluşturarak büyüdüğü izlenir. Kordoma ve kondrosarkomlar klivusta yerle-

şimli diğer tümörlerden kolaylıkla ayrılır (7). Ayırıcı tanıda yer alan patolojiler menenjiyomlar, invaziv hipofiz adenomları, plazmositomlar, metastatik tümörler, sfenoid sinüs karsinomları, nazofaringeal karsinomlar, lenfomalar, granülomatöz hastalıklar ve kıkırdak tümörleridir. Fakat kordomaların farklı bir prognoz taşıyan kondroid alt tipi ya da kondrosarkomlardan ayrımını sağlayabilecek güvenilir bir bulgu yoktur. Literatürde kordomalar ve kondrosarkomaların radyolojik olarak birbirinden ayrılacakları ortaya atılmıştır (4). Fakat kliniğimizde yapılan radyolojik özelliklerin ele alındığı çalışmada literatürde iddia edilen görüntüleme bulgularının hiçbirinin kordomaları kondrosarkomlardan ayıramadığı gösterilmiştir. Serebral anjiyografik incelemeler, intrakraniyel vasküler oluşumlar tümör tarafından daraltılmış, tutulmuş, ve distorsiyona uğramış ise gereklidir. Ayrıca DSA venöz sistemin görüntülenmesi için değerlidir. İnternal karotid arterin ameliyat esnasında kapatılması düşünülyorsa balon oklüzyon testi uygulanabilir.

İntraoperatif ultrasonografi, BT ve MR kafa tabanı ameliyatları sırasında rezidüel tümör hacmini azaltmakta önemlidir.

### TEDAVİ

Kordoma düşünülen radyolojik görüntü saptandığında primer tedavi cerrahi olarak düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen kordomalarda semptomların başlamasından sonra ortalama sürvi 28 aydır. Yaşam beklentisinin uzun olmaması kordomaların doğal seyirde bırakılmaması ve daha küçük boyuttayken tedavi şansının tanınmasını gerektirir. Cerrahi ve radyoterapinin eklenmesi ortalama yaşam beklentisini uzatır. Parsiyel, subtotal, radikal rezeksiyon ve değişik şekillerde radyoterapi uygulanmaları tanımlanmıştır. Daha yüksek oranda eksizyon daha uzun hayatta kalım sağlar (4). Radikal



**Şekil 1:** Klivus ortasında asimetric yerleşimli, baziler arteri karşı tarafa doğru iten ve beyin sapı üzerine belirgin bası etkisi olan klasik bir kordoma olgusunun şekil A'da görülen kontrastlı T1 ağırlıklı MR incelemesinde az ve heterojen kontrastlandığı izlenmektedir. Şekil B'de postoperatif kontrastlı incelemelerde lezyonun total olarak eksize edildiği izlenmektedir.

rezeksiyon ve stereotaktik radyocerrahi veya yüklü-partiküllü radyasyon uygulamaları efektif tümör kontrolü sağlarlar ve yaşam kalitesini düzeltir (16,6). Cerrahi, radyoterapi ya da her ikisinin birlikte kullanımından sonra ortalama yaşam beklentisi 3,6 - 6,6 yıldır (10).

Pamir ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada kordomaların primer tedavisi cerrahi olarak kabul edilmiştir (30,31-33). Kordoma yavaş ve invaziv büyüyen tümörlerdir. Cerrahi olarak kombine ve kompleks yaklaşım gerekmektedir. Kliniğimizde yapılan seride 20cm<sup>3</sup> den daha fazla hacmi olan tümörlerin daha sık nüks ettikleri saptanmıştır. Ayrıca erken dönemde uygulanan gamma-knife tedavisinin geç dönemde uygulanmasından daha efektif olduğu da gösterilmiştir. Eğer rezidüel tümör hacmi 30cm<sup>3</sup> den fazla ise hastanın tekrar cerrahi yapılması uygundur (33,34).

### Cerrahi Tedavi

Tüm dünyada kordoma tedavisinde kabul gören, bu tümörlerin maksimal ve emniyetli rezeksiyonların tedavinin bel kemiğini oluşturduğudur. Kordomaların kafa tabanındaki yerleşim yerleri, boyutları ve çevrelerindeki nörovasküler yapılar dolayısı ile geniş en-blok rezeksiyonlar mümkün değildir. Cerrahi stratejiler total rezeksiyonu amaçlayan intralezyonal tümör rezeksiyonları üzerine kurulur. Hangi tip cerrahinin hastalar için daha iyi olduğu konusunda altın bir standart yoktur Bu güne kadarki çalışmalar hastaların daha radikal cerrahilerden yarar gördüğünü göstermiştir (34,35). Birçok araştırmada rekürrens ve rezeksiyon oranı arasında ters ilişki görülmektedir (7). Bu ilişki özellikle genç hastalarda daha belirgindir. Kafa tabanı girişimlerinin rutin kullanılması rezidüel tümör oranını % 20'den % 9,2'ye azaltmıştır. Kordoma rezeksiyonu için, transsfenoidal, transmaksiller, transnazal, servikal anterior retrofaringeal ve transoral yaklaşımlar kullanılırken, endoskopik yöntemler son yıllarda önemli bir yer oluşturmaktadır.

Günümüz cerrahi teknikleri ile tüm kordoma olgularını tedavi edebileceğimiz tek cerrahi yaklaşım yoktur. Seçilecek cerrahi teknik tümörün lokalizasyonu, uzanımı, büyüme paterni ve çevre vital dokularla ve durayla olan komşuluğu göz önüne alınarak belirlenir. Genel bir kural olarak kafa tabanının merkezinde yerleşimli kordomalara anterior yaklaşımla, lateral uzanım gösterenlere ise lateralden yaklaşımlar. Kraniovertebral bileşkede orta hatta kalan kordomalar orta hat subfrontal, transmaksiller, ya da transoral yaklaşımlarla eksize edilebilir. Kraniovertebral bileşkede laterale uzanım gösteren tümörlere ekstrem lateral yaklaşımla ulaşılabilir. 3 Tesla intraoperatif MR ve nöronavigasyon kullanımı ile cerrahi daha da iyileştirilebilir. Pamir ve ark.nın yayınlamış olduğu seride kafatabanı cerrahisi ile yapılan cerrahilerin daha yüksek rezeksiyon oranları sağladıkları gösterilmiştir (29,31-34).

Kordoma cerrahisinde son yıllarda radyocerrahinin gelişimi ile radikal cerrahi tedavi uygulanması yerine nörovasküler yapının maksimal korunduğu, kontrollü rezeksiyon yapılması daha sık düşünülmektedir.

### Anterior Yaklaşımlar

Anterior yaklaşımlar anterior orta hat subfrontal, transfenoidal, anterior midfasial, transoral ve anterolateral yaklaşımları içerir.

### Subfrontal yaklaşımlar

Klival kitlenin yanı sıra suprasellar uzanımı da olan tümörlerin rezeksiyonu için orta hat subfrontal kraniotomiler çok uygundur. Bifrontal kraniotomilerle orbitonazal osteotomileri kombine eden Derome'un transbazal, Sekhar'ın "extended subfrontal" yaklaşımları ve bunların modifikasyonları sık kullanılan girişimlerdir (15,39). Ethmoidal yaklaşımlar sonrası oluşan anosmiden kribriform plate etrafı yapılacak çembersel bir osteotomi ile olfaktör fonksiyonlar korunarak uzak durulur (16). Bu yaklaşımda lateralde ulaşılacak sınır, optik sinirler, petroz apeksler, abduzens siniri, ve hipoglossal kanallar tarafından belirlenir ve bu anatomik bariyerler geçilecek ise lateral yaklaşım da eklenmelidir. Bu girişimler minimal beyin ekartmanı ile C2 seviyesine kadar derin bir görüş açısı sağlamaktadır. Fakat lateral yapılara ulaşım kısıtlıdır. Klivus seviyesinde trigeminal kökler ve hipoglossal sinirler cerrahi yaklaşımın lateral sınırlarını oluşturur.

### Transsfenoidal yaklaşımlar ve anterior klivektomi

Uygun olgularda transsfenoidal cerrahi klival kordomalara direkt, kısa ve rölatif olarak daha az invaziv bir yaklaşım sağlar. Standart transsfenoidal yaklaşım klivus içinde ya da beyin sapına kadar uzanan farklı tümöral uzanımların tedavisi için modifiye edilebilir ve hatta anterior klivektomi şeklinde yapılabilir (2,16).

Transoral yaklaşımlar kraniovertebral bileşkenin önünde kalan ekstradural lezyonlara beyin sapını ekarte etmeden direkt uzanım sağlarlar. Standart girişimle inferior 1/3 klivustan kaudale C3'e kadar uzanır. Yumuşak ya da sert damak ayrılarak klivusun daha üst kısımlarına, lateralde de jugular foramenlere kadar uzanım sağlar (40).

Parasellar yapıların kordomalar tarafından tutulumuna sıklıkla rastlanır ve laterale uzanım olduğu durumlarda anterolateral yaklaşımlara gereksinim duyulur (20).

Klival kitlenin yanı sıra suprasellar uzanımı da olan orta hat kordomalara anterior ya da lateral transkranial yaklaşım denenir. Kraniovertebral bileşkedeki tümörlere subfrontal, maksillotomi ve transoral yaklaşımla alınabilir.

### Transmaksiller yaklaşımlar

Sfenoide ile üst ve orta klivusa uzanan ekstradural ve minimal lateral yayılım gösteren lezyonlar için uygundur (1). İntradural lezyonlarda da kullanılabilir ancak intradural lezyonu olanlarda lateral yaklaşım tercih edilir. Bu yaklaşımla lateral sınırlar; medial pterigoid plate, foramen magnum düzeyinde ICA, kavernoöz sinüs, hipoglossal kanallar ve juguler foramendir (1). Maksillotomi yaklaşımına ilave olarak maksilla ve yumuşak damağa yapılan orta hat sagittal girişimler geniş görüş alanı sağlar (14). Uzatılmış transsfenoidal veya transektoidal yaklaşım, lezyona ipsilateral olmak üzere maksiller osteotomi ile birlikte, üst klivus, sella Tursika veya kavernoöz sinüsün medial kısmını tutan tümörlerde kullanılabilir (14).

### Anterolateral yaklaşımlar

Fronto-orbito-zigomatik yaklaşım üst klivus yerleşimli, lateralde kavernoöz sinüse yayılan, intradural yapılara invazyon



gösteren tümörler için kullanılır. Bu yaklaşımın avantajları: minimal beyin retraksiyonu, lezyona giden kısa yol, çok yönlü bir görüş açısı elde edilmesi ve kontaminasyonun olmamasıdır (10,19).

### **Lateral Yaklaşımlar**

Lateral yaklaşımlar orta kafatabanına orta fossa tabanından yaklaşıp. Bu girişimler arasında subtemporal yaklaşım internal oditor kanal standart orta fossa yaklaşımı ve uzanımları vardır. İnferolateral yaklaşımlarda temporomandibuler eklem açılarak infratemporal fossadan tümöre yaklaşılabilmektedir.

### **Posterior Yaklaşımlar**

Presigmoid ve far lateral/ekstrem lateral yaklaşımları kapsar.

#### *Presigmoid yaklaşım*

Presigmoid yaklaşımlar basit bir mastoidektomiye farklı derecelerde petrozektomi ile kombine eder. Petrozektominin miktarı hastanın preoperatif bulguları ve cerrahi gereklilik tarafından belirlenir ve parsiyel labirentektomiden, total labirentektomiye ve petrozektomiye kadar uzanır. Tanslabirentin yaklaşım anterolateral beyin sapını ve sebellopontin açığı görebilmemizi sağlar. Büyük ve yaygın tümörlerin cerrahisinde bu yaklaşımların hepsi anterolateral ya da far-lateral girişimlerle kombine edilebilir.

#### *Far lateral yaklaşım*

Alt klivus yerleşimli ve kraniyovertebral bileşkeye lateral uzanım gösteren kordomalara yaklaşım sağlar. Kordomalar beyin sapı anterior ya da anterolateralinde yerleştikleri için bu yaklaşımın verdiği kraniyovertebral bileşkeye yandan bakış son derece önemlidir.

#### *Ekstrem-lateral transkondiller yaklaşım*

Alt klivus ve kraniyoservikal bileşke etrafı tümörler için kullanılır. Kısa ve geniş bir yol oluşmasını sağlar (29). Oksipital kondilleri tutan tümörlerde aynı seansta kraniyoservikal bileşke stabilizasyonu yapılabilir. Ardından halo vest ve diğer enstrümantasyonun eklenebildiği orta hat oksiputokservikal fiksasyon yapılır, ancak unilateral kraniyoservikal fiksasyon uygulanması da bildirilmiştir (20).

### **Adjuvan Tedaviler**

Kordomaların büyük bir çoğunluğu cerrahi sonrasında rekürrens gösterir, dolayısı ile adjuvan tedaviye hemen her zaman ihtiyaç duyulur. Konvansiyonel radyoterapi yöntemlerinin etkisiz kalmaları kordomaların radyorezistan oldukları düşüncesini yaratmış, fakat son yıllarda partikül ışınlanması ve radyocerrahi teknikleri kullanılarak yayınlanan ümit verici sonuçlar bu konudaki çalışmalara tekrar ivme kazandırmıştır.

### **Konvansiyonel Radyoterapi**

Rezidüel ve rekürren tümörlerin büyük çoğunluğunda radyoterapi uygulanır (3,9). Sadece radyoterapinin sonuçları, cerrahi tedavi sonrası radyoterapiden daha kötüdür. Optik sinir ve beyin sapına olabilecek olan hasarı engellemek için, kafa kasesi kordomalarında konvansiyonel radyoterapi de ancak

orta derecede dozlar uygulanabilir. Konvansiyonel radyoterapi ile rapor edilen 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %17-39 seviyesindedir (11). Farklı çalışmalarda artan radyasyon dozları ile daha başarılı sonuçlar alınabildiği ortaya atılmıştır. Modern ekipman ve protokollerle günümüzde radyoterapi ile sağlanabilecek 5 yıllık progresyonsuz sağkalım % 50 civarındadır. Fakat olguların çoğunda uzun dönem tümör kontrolü sağlanamaz. Radyoterapinin radyocerrahi ile kombinasyonu, radyosensitizan ajanların tedaviye eklenmesi gibi yaklaşımlar denenmektedir. Kordomaların çoğu cerrahi rezeksiyon sonrası tekrarlar ve bir çeşit adjuvan tedaviye hemen her zaman gerek duyulmaktadır. Radyasyon tedavisi dolayısıyla lokal kontrolü sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Radyasyon teknolojisindeki gelişmeler (Yüksek enerjili partikül radyasyon tedavileri) daha yüksek dozda radyoterapi ile daha az çevre dokuya zarar verebilmeyi başarmıştır.

### **Radyocerrahi**

Radyocerrahi teknikleri dozimetrik planlama ile çevre dokulara minimal yan etki yaparak lezyona maksimum ışın yönlendirilmesi prensibine dayanırlar. Kordomalar konusunda günümüzde birçok kanser merkezinde kabul edilen en efektif tedavi yöntemi, geniş en-blok ekzision sonrasında yüksek enerjili partikül radyasyon tedavileridir (örn: Proton-Beam). Gamma-knife küçük boyutlu kordomaların primer adjuvan tedavisinde önemlidir fakat rekürren lezyonlardaki etkisi daha kısıtlıdır. Adjuvan tedaviler arasında proton radyocerrahi en etkili olanıdır. Bu çok yüksek enerjili bir radyocerrahi tekniğidir. Austin-Seymour ve ark. postop yüksek doz proton radyocerrahi alan (ort. Tümör dozu 69 Gy) 68 hastanın sonuçlarını bildirdiler (8). 17-152 ay arası izlenen bu hastalarda 5 yıllık tümör lokal kontrol oranı % 82 ve nüks olmadan yaşam oranı % 76 olarak bulundu. Erkeklerde ve küçük tümörlerde daha iyi prognoz gösterildi. Muenzenrider ve ark.nın 56,8-75,6 cGy doz radyasyon sonrası 5 yıllık nüks olmadan sağkalım oranı %76 ve total sağkalım oranı toplam 194 hasta için %90 olarak saptandı (26). Hug ve ark. 64,8-79,2 cGy arası dozda proton radyoterapisi alan 58 kafa tabanı kordoma ve kondrosarkoma hastası tanımladılar. Bunların 5 yıllık lokal tümör kontrol oranları kondrosarkomalar için %75, kordomalar için ise % 59 olarak saptandı. Bu yayında tümör hacmi ve beyin sapı tutulumunun kontrol oranını etkilemediği bildirilmiştir (22).

Yüksek enerjili olmayan radyocerrahi tekniklerinin sonuçları ise bu kadar net değildir. Muthukumar ve ark. 15 kafa tabanı kordoma ve kondrosarkomu hastası için gamma knife cerrahisinin mikrocerrahiye alternatif olduğunu belirtmişlerdir (27). Maksimum 24-40 Gy tümör dozunda ortalama 36 Gy, ve yine tümör sınır dozu 12-20 Gy, ortalama 18 Gy ortalama 4.6 ml boyutlu tümörler için 8 hastada çalışılmış, ve bunların 3'ü stabil kalırken 4'ü eksitus olmuştur. Küçük hacimli tümörlerde, radyocerrahi güvenli bir metod olarak görülmüştür. Debus ve ark. fraksiyone stereotaktik radyoterapi alan 45 kordoma veya kondrosarkoma hastasının 5 yıllık sağkalım oranlarını % 50 ve % 82 olarak saptadılar (13). Stereotaktik radyocerrahi için küçük boyut ve yerleşim yerleri önemli kriterlerdir. Kafa tabanı

kordomalarında tümör volümünü küçültmek için yapılacak cerrahi sonrası optik sinirler, kiazma ve beyin sapı gibi yapılardan belirli uzaklıklarda kalmak koşulu ile radyocerrahi uygulanması, efektif bir metod olarak saptanmıştır.

### Medikal Tedavi

Kordoma tedavisinde antrasiklin, cisplatin, camptothecin analogları ve alkalin maddeler denenmiş ve bu klasik kemoterapötiklerin tedavide belirgin bir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (2). Kordoma onkogenesinin daha detaylı anlaşılması ile ortaya çıkan moleküler hedefler yeni potansiyel efektif tedaviler konusunda bir heyecan yaratmıştır (12). Tüm tedavi opsiyonları tükendiğinde paliatif olarak kemoterapi denenebilir. Rasyonel tedaviye rehberlik edecek belirgin bir terapötik hedef olmadığı için kordomalar daha çok sarkomalar için geliştirilmiş kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmektedir ve bunların çoğunda da cevap alınmadığı veya çok az terapötik cevap alındığı bildirilmiştir (14). Vinblastin, actinomycin-d, siklofosamid, metoteroksat, klorambusil kordoma tedavisinde denenmiş ve sonuçların kötü olduğu bildirilmiştir (9).

Kordoma konusunda yapılan moleküler biyolojik çalışmalar bu tümörlerin PDGFR alt tiplerini ve KIT reseptörlerini eksprese ettiklerini göstermiştir. Bu değişiklikler hedefli tedavilerin de kullanılabilmesi konusunda bir kapı açmıştır (41). Kısıtlı sayıda olgu raporunda kordomalarda İmatinib ve Sunitinib isimli tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımını ve bu ilaçlara parsiyel cevapların olduğu bildirilmiştir fakat bu sonuçlar anektodaldır ve bu gün için prospektif, randomize kontrollü çalışmalar dayandırılan bir hedefli ilaç endikasyonu yoktur (41).

### SONUÇ

Sık olarak kafa tabanında yerleşim gösteren kordomalar lokal-agresif tümörlerdir ve tedavileri kolay değildir. Cerrahi tedavi yaklaşımlarının amacı maksimal güvenli rezeksiyonların sağlanmasıdır. Özellikle küçük rezidüel tümörler konusunda radyoterapi teknolojilerinin etkisi yüksektir. Bildirilen 6,29 yıllık ortanca sağkalım bu hastalığın prognozunun modern teknoloji ve gelişmelere rağmen optimum olmadığını göstermektedir. Hastalık biyolojisinin daha detaylı anlaşılması, tedavi konusunda yeni gelişmeleri mümkün kılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Al-Mefty O, Borba LAB: Skull base chordomas: A management challenge. *J Neurosurg* 86:182-189, 1997
2. Al-Mefty O, Kadri PA, Hasan DM, Isolan GR, Pravdenkova S: Anterior clivectomy: Surgical technique and clinical applications. *J Neurosurg* 109(5):783-793,2008
3. Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR: Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 22:510-517, 1988
4. Alezais MM, Peyron A: Contribution a letude des chordomes; Chordomes de la region occipitale, Paris: 1914
5. Amary MF, Bacsı K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, Pollock R, O'Donnell P, Grigoriadis A, Diss T, Eskandarpour M, Presneau N, Hogendoorn PC, Futreal A, Tirabosco R, Flanagan AM: IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 224(3):334-343, 2011
6. Amendola BE, Amendola MA, Oliver E, et al: Chordoma: Role of radiation therapy. *Radiology* 158:839-843, 1986
7. Arnold H, Herrmann HD: Skull base chordoma with cavernous sinus involvement. Partial or radical tumor-removal? *Acta Neurochir* 83:31-37, 1986
8. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R, Birnbaum S, Ruotolo D, McManus P, Skates S, et al: Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 70:13-17, 1989
9. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S, Zucali R, Bignami P, Mazzaferro V, Dossena G, Gennari L: Chordoma: Natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol* 37:185-191, 1988
10. Becker D, Ammirati M, Black K, Canalis R, Andrews J: Transzygomtaic approach to tumors of the parasellar region. Technical note. *Acta Neurochir Suppl* 53:80-91
11. Catton C, O'Sullivan B, Bell R, Laperriere N, Cummings B, Fornasier V, Wunder J: Chordoma: Long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 41: 67-72, 1996
12. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al: Imatinip mesylate in Chordoma. *Cancer* 101: 2086-2097, 2004
13. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, et al: Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:591-596, 2000
14. Derome PJ: Surgical management of tumors invading the skull base. *Can J Neurol Sci* 12:345-347, 1985
15. Derome PJ: Surgical management of tumors invading the skull base. *Can J Neurol Sci* 12:345-347, 1985
16. Dolenc VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery* 41:542-550; discussion 551-552, 1997
17. Doucet V, Peretti-Viton P, Figearella -Branger D, Manera L, Salamon G: MRI of intracranial chordomas. Extent of tumour and contrast enhancement criteria for differential diagnosis. *Neuroradiology* 39:571-576, 1997
18. Ekinci G, Akpınar İN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kilic T, Elmacı İ, Pamir MN: Early postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: Prediction of tumor regrowth and recurrence. *Euro J Radiol* 45:99-107, 2003
19. Goel A: Extended middle fossa approach for petroclival lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 135:78-83, 1995
20. Harsh GR, Sekhar LN: The subtemporal, transcavernous, anterior transpetrosal approach to the upper brain stem and clivus. *J Neurosurg* 77:709-717, 1992
21. Hsu W, Mohyeldin A, Shah SR, et al: Generation of Chordoma cell line JHC7 and identification of Brachyury as a novel molecular target. *J Neurosurg* 115: 760- 769, 2011

22. Hug EB: Review of skull base chordomas: Prognostic factors and long-term results of proton-beam radiotherapy. *Neurosurg Focus* 10(3):E11, 2001
23. Kimura F, Kim KS, Freidman H, Russel EJ, Breit R: MR imaging of normal and abnormal clivus. *Am J Neuroradiology* 11: 1015-1021, 1990
24. Lanzino G, Dumont AS, Lopes MB, Laws ER Jr: Skull base chordomas: Overview of disease, management options, and outcome. *Neurosurg Focus* 10(3):E12, 2001
25. Menezes AH, Gantz BJ, Traynelis VC, et al: Cranial base chordomas. *Clin Neurosurg* 44:491-509, 1997
26. Munzenrider JE, Austin-Saymour M, Blitzer PJ, et al: Proton therapy at Harvard. *Strahlentherapie* 161:756-763, 1985
27. Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: Further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:387-392, 1998
28. Oot RF, Melville GE, New PF, Austin-Seymour M, Munzenrider J, Pile-Spellman J, Spagnoli M, Shoukimas GM, Momose KJ, Carrol R, et al: The role of MR and CT in evaluating clival chordomas and chondrosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 151: 567-575, 1988
29. Pamir MN, Ozduman K: Tumor-biology and current treatment of skull-base chordomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 33:35-129, 2008
30. Pamir MN, Peker S, Ozek MM, Dincer A: Intraoperative MR imaging preliminary results with 3 tesla MR system. *Acta Neurochir* 98 Suppl:97-100, 2006
31. Pamir MN, Ozduman K: Analysis of radiological features relative to histopathology in 42 skull base chordomas and chondrosarcomas. *Eur J Radiol* 58:461-470, 2006
32. Pamir MN, Kilic T, Ozek MM, Ozduman K, Ture U: Non meningial tumours of the cavernous sinus: A surgical analysis. *J Clin Neurosci* 13:626-635, 2006
33. Pamir MN, Kilic T, Ture U, Ozek MM: Multimodality management of 26 skull base chordomas with 4 year mean follow-up experience at a single institution. *Acta Neurochir (Wien)* 146:343-354; discussion 354, 2004
34. Pamir MN, Özdoğan K: Tumor-biology and current treatment of skull-base chordomas. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 3(51):116-122, 2007
35. Pamir MN, Ozduman K: Tumor-biology and current treatment of skull-base chordomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 33: 35-129, 2008
36. Presneau N, Shalaby A, Ye H, Pillay N, Halai D, Idowu B, Tirabosco R, Whitwell D, Jacques TS, Kindblom LG, Bröderlein S, Möller P, Leithner A, Liegl B, Amary FM, Athanasou NN, Hogendoorn PC, Mertens F, Szuhai K, Flanagan AM: Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: A genetic and functional-based study. *J Pathol* 223: 327-335, 2010
37. Raffel C, Wright DC, Gutin PH, Wilson CB: Cranial chordomas: Clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery* 17:703-710, 1985
38. Schisano G, Tovi D: Clivus chordomas. *Neurochirurgia (Stuttg)* 5: 99-120, 1962
39. Sekhar LN, Schramm VL, Jones NF: Subtemporal-peauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior cranial base neoplasms. *J Neurosurg* 67:488-499, 1987
40. Sekhar LN, Nanda A, Sen CN, et al: The extended frontal approach to tumors of the anterior, middle, and posterior skull base. *J Neurosurg* 76:198-206, 1992
41. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans JV, Kahle KT, Ferreira MJ: Chordoma: Current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol* 13(2):e69-76, 2012
42. Weber AL, Liebsch NJ, Sanchez R, Sweriduk ST Jr: Chordomas of the skullbase. Radiologic and clinical evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 4:515-527, 1994