



Derleme

Gliom Cerrahisinde Ek Yöntemler

Adjunct Techniques for Surgery of Gliomas

Erkin ÖZGİRAY, Nevhis AKINTÜRK

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma adresi: Erkin ÖZGİRAY ✉ eozgiray@gmail.com

ÖZ

Tüm glial tümörler içerisinde en malign ve en sık görülen glioblastomlardır. Tüm glial tümörlerin insidansı daha da yüksek olmak üzere glioblastomların görülme sıklığı ortalama 5,26/100.000 olarak bildirilmiştir. Glioblastomun prognozu kötüdür ve yaşam kalitesi ile yaşam süresini belirgin olarak azaltır. Güncel tedavi protokolleri ile yaşam süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Benign ya da malign glial tümörlerde rezeksiyon miktarıyla yaşam süresi arasında paralellik olduğu bilinmektedir. Ancak bu tümörlerin, beyin en sık görülen benign tümörleri olan menenjiomların aksine belirgin sınırları yoktur. İyi sınırlı olmayan gliomlarda maksimum rezeksiyonun en az morbiditeyle gerçekleştirilebilmesi için sürekli yeni yardımcı teknikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme (iMRG), ultrasonografi (USG) kullanımı, uyanık cerrahi, intra-operatif beyin haritalandırma ve floresan ajanların kullanılması gibi yöntemler sayılabilir. Glial tümör cerrahisinde geliştirilen tüm intra-operatif yardımcı tekniklerin kullanılmasında morbiditenin azaltılması ve rezeksiyon miktarının artırılması amaçlanmaktadır. Her bir yöntemin maliyet, kullanım zorluğu ya da kolaylığı, sensitivite yönlerinden avantajları ve dezavantajları vardır. Derlememizde güncel yardımcı tekniklerin tüm yönleriyle ele alınması amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom cerrahisi, İntraoperatif MRG, İntraoperatif USG, Floresan ajanlar, Beyin haritalandırma, Uyanık cerrahi

ABSTRACT

Glioblastoma is the most common and malignant tumour among all glial tumours. Even though overall glioma incidence is much higher, the incidence of glioblastoma has been reported as 5.26/100,000. The prognosis of glioblastoma is poor and significantly reduces the quality of life and survival. Current treatment protocols aim to prolong the life span. Whether benign or malignant, the life span is directly proportional to the extent of the glial tumour resection. Unlike meningiomas, these tumours cannot be delineated clearly from the brain parenchyma. New additional techniques including intraoperative magnetic resonance imaging, intraoperative ultrasound, awake craniotomy, intraoperative brain mapping and the use of fluorescent agents have been developed to ensure maximum resection with minimal morbidity. All adjunct intraoperative techniques developed for glial tumour surgery aim to reduce morbidity and increase the extent of resection. Each technique has advantages and disadvantages in terms of cost, difficulty or ease of usage, and sensitivity. In this review, we aimed to cover all aspects of current adjunct techniques.

KEYWORDS: Glioma surgery, Intraoperative MRI, Intraoperative USG, Fluorescent agents, Brain mapping, Awake craniotomy

■ GİRİŞ

Kafatasının en sık rastlanan primer benign tümörleri menenjiomlar olarak bilinir ve meninklerden köken aldığı kabul edilir. Oysa gliomlar glia hücrelerinden köken

alırlar. Glioblastomlar, tüm gliomlar içerisinde en sık rastlanan malign primer beyin tümörü olup Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık insidansı 5,26/100.000 ya da yılda 17.000 yeni tanı olarak saptanmıştır (7,27). Bu istatistiğe göre ülkemizde yılda kabaca 4000-4500 yeni glioblastom olgusu beklenebilir.

Glioblastomlar kötü prognozlu olup yaşam kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Güncel tedavi protokolü maksimum rezeksiyonu takiben adjuvan temozolomid ve radyoterapiden oluşmaktadır. Bu sayede ortalama yaşam süresi 14 ay olarak hesaplanmaktadır (38). Sadece maksimum rezeksiyonun yaşam süresi üzerine olan etkisi randomize kontrollü çalışma ile test edilmemiş olup Stummer ve ark., 5-Aminolevulinik asit (5-ALA) kullanarak yaptığı randomize kontrollü çalışmada tam rezeksiyonun subtotal rezeksiyona göre yaşam süresini artırdığı görülmüştür (36,37). Rezeksiyonun volumetrik analizlerinin incelenmesi ile birlikte rezeksiyonun genişletilmesinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Lacroix ve ark. rezeksiyonun genişletilmesinin %98'e ulaştığı 416 olguluk seride, yaşam süresinde belirgin artış saptamıştır (16). On yıl sonra yapılan benzer bir çalışmada rezeksiyon genişliğinin %78'den fazla olması prognozda istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu göstermiştir. Rezeksiyon genişliğinin %90-100 arasındaki artış sırasında prognozda da iyileşme görülmektedir (7,19,31). Li ve ark. yaptığı 1229 hastalık serinin analizlerinde %100 yapılan rezeksiyonun anlamlı olarak yaşam süresini uzattığı görülmüştür (19). Ancak rezeksiyonun genişletilmesi ile yaşam süresi uzarken yaşam kalitesi arasında ince bir sınır bulunmaktadır. Günümüzde tümör sınırlarının total tümör rezeksiyonu için belirlenmesi, yaşam kalitesinin nörolojik durumu kötüleştirmeden normal dokuya kadar tümör rezeksiyonu yapılması ve maksimum rezeksiyon sonrası mikroskobik düzeyde infiltrate hücrelerin tedavisi amaçlanmaktadır. Bu derlemede bu amaçlara ulaşmak için gliom cerrahisinde kullanılan ek yöntemler incelenecektir.

■ FLORESAN AJANLAR

Floresan ajanlar kullanılarak 1940'lardan beri, cerrahi esnasında normal ve tümöral doku arasındaki ayırım yapılabilmektedir. Floresan ajan eşliğinde gerçekleştirilen gliom cerrahisinde tümör sınırlarının belirlenmesi ile tümör rezeksiyonunda artış saptanmıştır (32). Pasif, metabolik ve moleküler olmak üzere literatürde üç çeşit işaretleme tekniği bulunmaktadır (32). Pasif işaretleme, ekzojen ajanların tümör bölgesinde artmış geçirgenlikten dolayı birikmesi ile oluşmaktadır. Örnek olarak; fluorescein, indocyanine green (ICG) gibi ekzojen ajanlar hasarlı kan beyin bariyerini geçerek gliom dokusunda birikmektedir (25,32). Metabolik ajanlar (5-ALA) hücre içinde metabolize edilmektedir (25,36). Moleküler işaretlemeye; ajanlar (örneğin: anti-epidermal growth faktör reseptörü-antiEGFR) tümör hücrelerinin yüzeyindeki spesifik moleküle bağlanır (25,32). Günümüzde fluorescein ve 5-ALA sıklıkla kullanılan ajanlar arasındadır.

Fluorescein

Fluorescein pasif olarak bozulan kan beyin bariyerinden sızarak malign dokuyu boyar. Histolojik incelemelerde endotelial proliferasyonu göstermede başarılı bulunmuştur. 1948 yılında beyin tümörlerinin belirlenmesinde %96'ya ulaşan doğru pozitiflik oranı saptanmıştır (23,32). Fluorescein anestezi indüksiyonu sırasında ya da duranın açılması sırasında intravenöz yolla uygulanılır (32). Retrospektif ve prospektif olgu serileri ile fluorescein kullanılarak gross total rezeksiyon oranının %83-90'a kadar ulaştığı saptanmıştır (34). Çok merkezli prospektif

faz II çalışmasında; tümör yerleşim yerinin belirlenmesi ve cerrahi planlama için nöronavigasyon kullanılmış; intraoperatif rezeksiyonun boyutu sadece fluorescein kullanılarak belirlenmiştir (24,36). Operasyon sonrası yapılan volumetrik MR görüntülemelerde %86,2 olguda gross total rezeksiyona ulaşıldığı saptanmıştır (24,36). Fluorescein kullanımına bağlı ciddi bir yan etki bildirilmemekle birlikte deri, mukoza ve idrarın 24 saat süre ile sarıya boyanması izlenmiştir (32,36).

5-Aminolevulinik Asit (5-ALA)

5-ALA metabolik işaretleyici ajan olup heme sentez yolağında floresan protoporfirin (PpIX) doğal öncüsüdür. Ferroşelataz, intrasellüler olarak PpIX'a Fe²⁺ iyonu ekleyerek heme dönüştürür. Gliom hücrelerinde ferroşelataz az çalışır ve bu hücrelere ekzojen 5-ALA verilmesi ile floresan ile görülebilen PpIX birikimi gerçekleşir (32).

5-ALA, çok merkezli randomize kontrollü çalışma yapılan tek floresan ajan olup Avrupa, Kanada, ve Japonya'da yüksek dereceli gliomların cerrahisinde onaylı tek ajandır (25,32).

Stummer ve ark., 1998 yılında 5-ALA'nın tümör dokusunu hedef olarak spesifik olarak boyadığını göstermiştir. 5-ALA çalışma grubunun faz III, 322 hastadan oluşan randomize kontrollü çalışmasında 5-ALA kullanılan hastalarda gross total rezeksiyon oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak yaşam süresinin uzamasında anlamlı olduğu gösterilmiş; 5-ALA'nın glioblastoma multiforme tanısı için %75 spesifik ve %84 sensitif olduğu saptanmıştır (32,36).

5-ALA ile ilgili yapılan meta-analizlerde, gross-total eksizyonda ve yaşam süresinde belirgin olarak artış saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda normal beyin dokusu ile tümör dokusunun ayrımı %83-91 oranında başarılı bulunmuştur (9,11,32).

5-ALA kullanımında bilinç bozukluğu, bulantı, karaciğer enzimlerinde artış ve fotosensitivite gibi yan etkiler bildirilmiştir (32).

Indocyanine Green- ICG

Indocyanine green, pasif işaretleyici ajanlardan olup kan beyin bariyerinin hasarlı olduğu tümör bölgesinde birikim gösterir. Kardiyak out-putun; karaciğer fonksiyonu ve kan akımının belirlenmesi, oftalmik anjiyografi gibi birçok klinik uygulamada kullanılmasının yanında serebrovasküler cerrahide, özellikle anevrizma kliplenmesinde de kullanımı cerrahi başarıyı olumlu yönde etkiler (28). ICG'nin nöroşirürji alanında, anevrizma ve arteriyo-venöz malformasyon cerrahisi yanı sıra, glial tümör cerrahisinde de kullanım alanı vardır. Rezidü tümöral dokunun saptanabilmesi amacıyla rezeksiyondan önce veya sonra intravenöz olarak uygulanır (25,32). Sıçan modellerinde tümör sınırını 1 mm'ye kadar %90 sensitif, %93 spesifik olarak gösterdiği bildirilmiştir (12,32). Ancak hastalarda rezeksiyon oranı veya yaşam süresi açısından çalışmalar yapılmamıştır. Nadir de olsa anafaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (32). Fakat özellikle serebrovasküler cerrahide kullanımıyla elde edilen tecrübe sonucunda intra-operatif ICG uygulanmasının güvenli olduğu kabul edilmektedir (28).

■ İNTRAOPERATİF MRG

Gliom cerrahisinde gros total rezeksiyona ulaşma aşamasında bir takım zorluklarla karşılaşmaktadır. Bunlar arasında solid tümör dokusu ile peritümoral beyin dokusunun ayrımı, duranın açılmasını takiben beyin omurilik sıvısının boşalmasına bağlı olarak beyin dokusunun yer değiştirmesi-beyin şifti ve fonksiyonel beyin dokusunun korunması sayılabilir. Beyin şiftinin nöronavigasyon kullanımı kısıtlayarak maksimum rezeksiyon oranını düşürdüğü bilinmektedir. İntrooperatif MRG (iMRG) gelişmesi, cerrahi sırasında nöronavigasyonun yenilenmesi, rezidü tümörün saptanması, rezeksiyon oranının görülmesi gibi faydalar sağlamıştır. %30-40 hastada iMRG kullanımı ile birlikte rezeksiyon oranının arttığı gösterilmiştir (5,33).

Hirschberg ve ark., olgu-kontrol çalışmasında iMRGnin rezidü tümörü göstermekte faydalı olduğu saptanmakla birlikte yaşam süresinde iyileşme görülmediği ve operasyon süresini uzattığı gösterilmiştir (13).

Nimsky ve ark., iMRG diffüzyon tensor görüntüleme ile fiber traktuslarını göstererek beyaz madde traktuslarında belirgin şift olduğunu saptamışlardır (26).

Leroy ve ark., yaptığı çalışmada gliom rezeksiyon boyutunun %72 olguda %20 oranında arttığını göstermişlerdir (18).

Chen ve ark., çalışmasında iMRG ile rezeksiyon boyutunun %79'dan %96 oranına arttığı görülmüş; progresyon gelişmeden geçirilen yaşam süresinin de kontrol grubuna oranla daha iyi olduğunu saptamışlardır (3).

Coburger ve ark., 5-ALA ve iMRG birlikte kullanarak gross total rezeksiyon oranını artırmışlardır (5). Eyüpoglu ve ark., ise yine iMRG ve 5-ALA ile cerrahi sınırı aşarak beklenen yaşam süresini artırmışlardır (10).

iMRG'nin kurululumunun oldukça yüksek bütçeler gerektirmesi, ameliyathanenin yeniden yapılandırılması gerekliliği ve uzayan

ameliyat süreleri gibi nedenlerden dolayı bu tekniğin kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca hastanın sağkalımına ve tümörün tekrarlama süresinde değişikliğe yol açmaması nedeniyle özellikle ülkemizde kullanımı sınırlıdır.

■ İNTRAOPERATİF ULTRASON

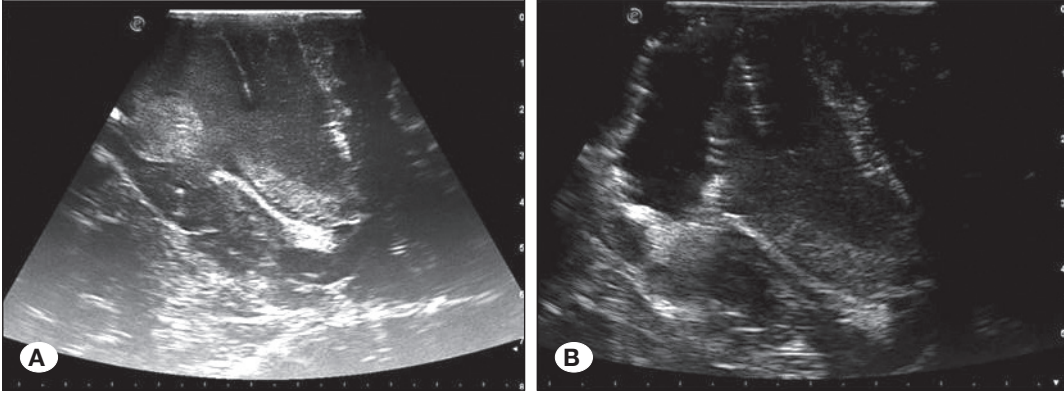
İntrooperatif ultrason; gerçek zamanlı tümörün gösterilmesi, beyin şiftinin hesaplanması, rezidü tümörün gösterilmesi ve tümör ile vasküler yapıların ilişkinin gösterilmesi açısından yararlı bir tekniktir. İntrooperatif ultrason göreceli olarak daha ucuz bir teknik olup kranial problemlerin geliştirilmesi ile rezolusyonun artması ve 3 boyutlu görüntüleme olanakları kullanım açısından daha kolaydır.

B-mod ultrasonun cerrahide kullanımı 1970'lere dayanmakta olup gri-skala ultrasonun gelişimi ile intraoperatif ultrason kullanımı hız kazanmıştır. 1992 yılında Le Roux ve ark., düşük dereceli gliomlar dahil olmak üzere beyin tümörlerinin büyük kısmının intraoperatif ultrason ile tespit edildiğini göstermişlerdir (17). Norveçli grup 1997 yılında intraoperatif ultrasonu tümörü tanımak ve rezeksiyonu kolaylaştırmak için ilk kez gerçek zamanlı olarak kullanmıştır (22,30). Günümüzde intraoperatif ultrason nöronkolojik cerrahilerde tümörün zaman-uzamsal değişimlerini saptamak için kullanılmaktadır. B-mod en sık kullanılan modalitedir. Tümörün solid kısmı beyin parankimi ile karşılaştırıldığında hiperekoik görülürken kist kısmı hipoekoiktir. Kan veya kalsifikasyon varlığı ekojeniteyi değiştirmesi dolayısıyla intraoperatif ultrasonun kullanımı deneyimli ekip tarafından yapılmalıdır.

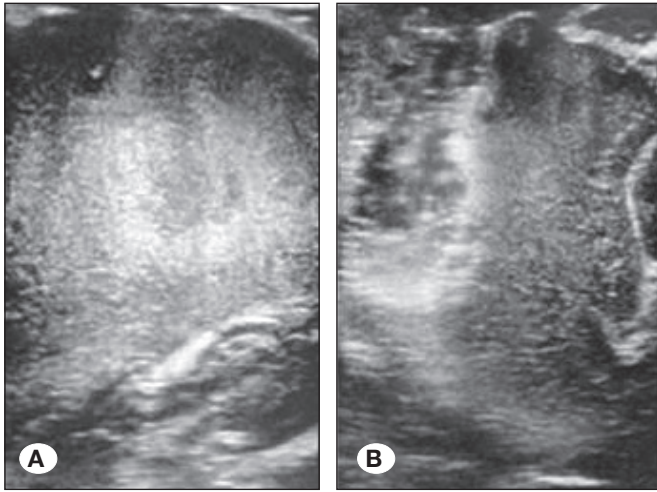
Kraniyotomi yapıldıktan sonra ultrason operasyonun çeşitli aşamalarında kullanılmaktadır. İntrooperatif ultrason dura açılışını ve kortikal insizyonu belirlemek için planlama aşamasında kullanılmaktadır. Operasyon sırasında tümör sınırlarını belirlemesi sayesinde cerrahin maksimum rezeksiyon oranına ulaşmasına yardımcı olmaktadır. İntrooperatif ultrasonun en



Şekil 1: İntrooperatif ultrason kullanımı; kraniyotomi takiben dura insizyonu öncesi USG probu için steril ortam oluşturulması; USG probunun sterilizasyona uygun olmadığı ya da sterilizasyon imkanlarından yoksun olunması halinde, örnekte olduğu gibi, prob steril bir kılıf içerisinde kullanılabilir. Bu esnada görüntü kalitesini korumak amacıyla steril kılıf içerisinde bir miktar jel solüsyonu uygulanır. Jelin steriliteyi bozmayacak şekilde uygulanabilmesi için hemşire ve yardımcı personelin tecrübesi ve azami dikkati önemlidir.



Şekil 2: 29 yaşında, nöbet geçirmesi üzerine yapılan tetkiklerinde sol temporal glial kitle ile uyumlu lezyon saptanan hastanın intraoperatif USG eşliğinde görüntülenmesi; **A)** hiperekoik tümöral lezyon, **B)** gross total eksizyon sonrası.



Şekil 3: 67 yaşında, erkek hasta baş ağrısı şikayeti ile başvuruyor. Sağ temporal bölge yerleşimli lezyon nedeniyle operasyon sırasında çekilen USG görüntüsü. **A)** hipoeoik tümöral lezyon, **B)** gross total eksizyon sonrası.

büyük avantajı gerçek zamanlı tarama yapabilmesidir; bu sayede istenilen sıklıkta kullanılabilir ve beyin şifti yüzünden kaynaklanan hatalar ortadan kaldırılabilir (30,35). Operasyon süresini artırmadığı gibi ek maliyet getirmemektedir. Bu yöntemin en büyük kısıtlaması görüntünün genişlik ve orientasyonu ile ilgili uzaysal rezolüsyonu ve görüntü kalitesi olmakla birlikte deneyimli kullanıcılarda bu sorunlar yöntemin kullanılmasına engel teşkil etmektedir.

Doppler ultrason, B-mod ultrasondan farklı olarak anatomik bilginin yanında fonksiyonel bilgi de sağlamaktadır. Mekanik dalga hareket eden obje tarafından yansıtıldığı zaman ekodalgalarında frekans ve dalga-boyu modifikasyonları gelişerek damarlardaki kan akışını yansıtmaktadır. Rutin uygulamada renkli doppler kan akımının varlığını, yönünü ve hızını standart b-mod ultrasona süperpoze ederek belirler.

Solheim ve ark., glioblastom hastalarında nöronavigasyon ile birlikte intraoperatif ultrason kullanarak gross total rezeksiyon oranının %55'e ulaştığını göstermişlerdir (35). Moiyadi ve ark. ise intraoperatif ultrason ile %59 hastada rezeksiyonun ilerlemesine yardımcı olduğunu bildirmişler; rezidü tümörlerde %80

sensitif %69,8 spesifik olduğunu göstermişlerdir (22). Mahbob ve ark. yaptığı meta-analizde ile intraoperatif ultrason kullanılarak yapılan gross total rezeksiyon oranının yüksek dereceli glial tümörlerde %71 oranında olduğunu bildirmişlerdir (20).

Bu teknik kullanımındaki sınırlamalar rezeksiyon ilerledikçe kan ürünleri ve hemostatik ajanlara bağlı olarak görüntü kalitesinin, sensitivite ve spesifitesinin azalmasıdır. Ancak göreceli olarak ucuz olması, nöronavigasyon ile entegre edilebilir olması nedeniyle gelecekte kullanımının artması beklenmektedir.

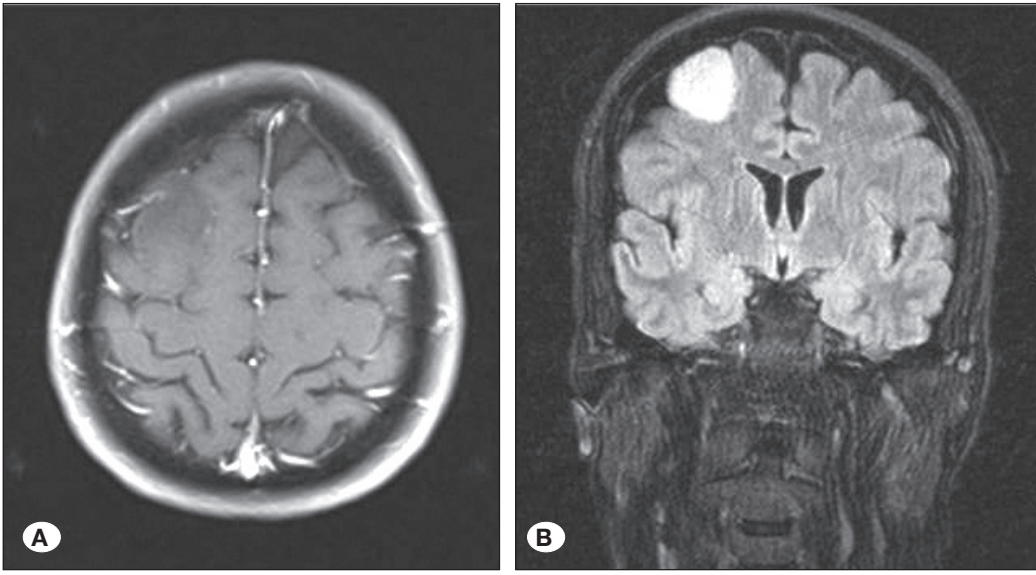
■ BEYİN HARİTALANDIRMA

Gliom cerrahisinde maksimum rezeksiyon için uğraşırken fonksiyonel beyin dokusunun korunması önemlidir. Kortikal haritalandırma ilk olarak epilepsi cerrahisinde kullanılmakla birlikte tümör cerrahisinde kullanımı postoperatif defisitlerin azaltılması ve maksimum rezeksiyon sınırına ulaşılması açısından yararlıdır.

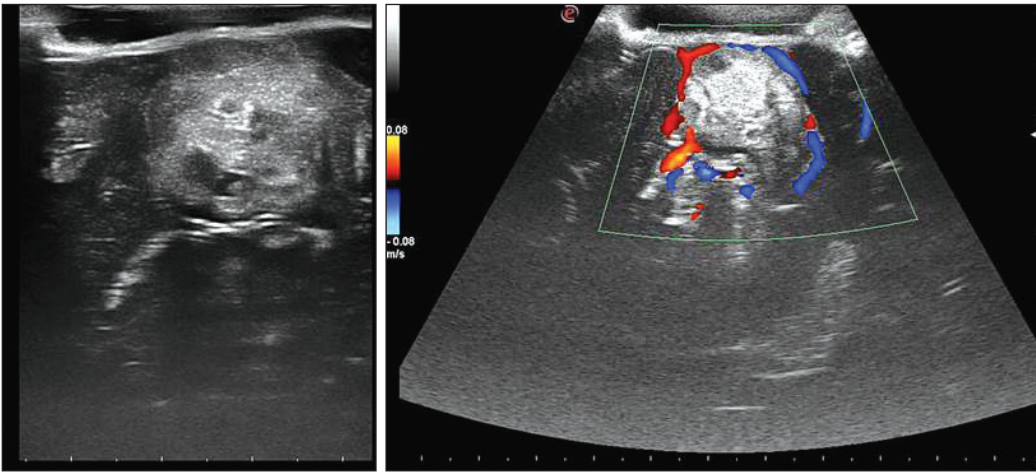
Duffau ve ark. çalışmasında düşük dereceli gliomlu 103 olguya fonksiyonel kortikal alanlar ve subkortikal yolaklar gösterilerek intraoperatif haritalandırma uygulanmış, rezeksiyon sınırları belirlenmiş; postoperatif erken dönemde %80 nörolojik olarak kötüleşme saptanmasına rağmen 3. ay kontrollerinde olguların eski nörolojik tablosuna döndüğü gözlenmiştir. Kontrol MRG'de ise %80 olguda total-subtotal rezeksiyon varlığı gösterilmiştir (8).

De Witt ve ark.nın yaptığı meta-analiz çalışmada intraoperatif monitör kullanılan hasta grubunda uzun süreli nörolojik defisit oranının %3,4 olduğu gösterilmiştir (6).

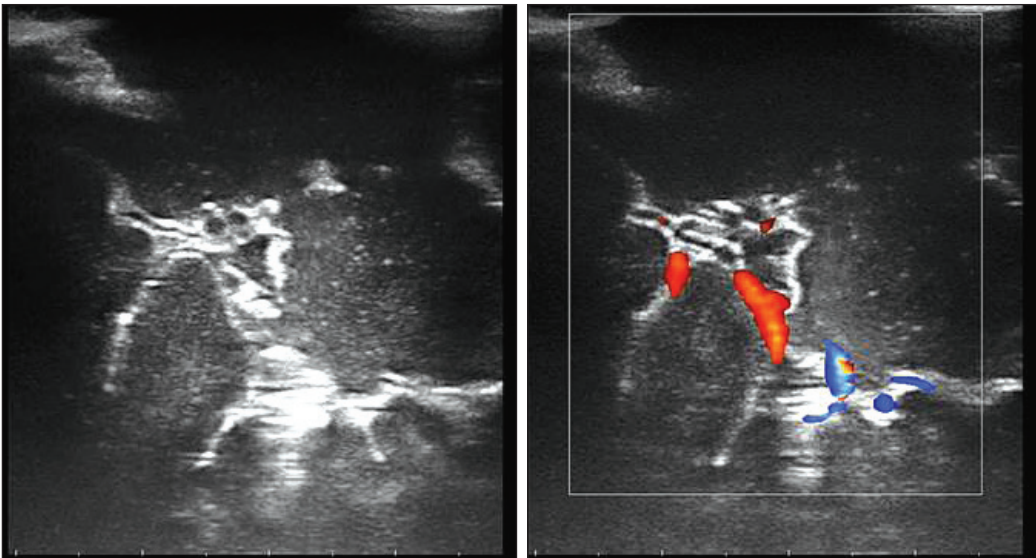
Fonksiyonel MRG ve DTI ile beyin haritalandırma yapılması mümkündür. Cerrahiden önce bu verilerin elde edilmesi sayesinde daha kesin cerrahi planlanma yapılmaktadır. DTI beyaz cevher traktuslarını noninvazif haritalandırılmasında, nöronavigasyon ile birlikte kullanılmaktadır. İntraoperatif monitörleme ile karşılaştırıldığında DTI kortikospinal yolaklar için %92-95, konuşma merkezi için %95 arasında sensitif olduğu saptanmıştır. Cho ve ark. yaptığı retrospektif 123 olguluk çalışmada, DTI nöronavigasyon ile birlikte kullanılmış, gross total rezeksiyona %73 hastada ulaşmış olup kalıcı nörolojik hasar %5,7 hastada görülmüştür (4).



Şekil 4: Dengesizlik şikayeti ile başvuran 48 yaşında kadın hastanın yapılan tetkiklerinde sağ frontal bölgede düşük dereceli glial kitle saptanmış. **A)** T1 kontrastlı aksiyel MRG'de belirgin kontrastlanma izlenmemekte, **B)** T2 trim MRG kesitleri.



Şekil 5: Yukarıda belirtilen hastanın intraoperatif görüntüleme için USG ve doppler USG görüntüsü.



Şekil 6: Aynı hastanın gross total kitle eksizyonu sonrası USG ile loj kontrolü.

Navigasyonlu transkranyal manyetik stimülasyon haritalandırma için yeni bir alternatif olmakla birlikte direkt kortikal stimülasyon ile fMRG benzeri aktivite oluşturulmaktadır. Sensitivitesi %90 olmakla birlikte yüksek yanlış pozitiflik oranı saptanmıştır.

■ UYANIK KRANIOTOMİ

Uyanık kraniyotomi; minimal nörolojik defisit ile geniş rezeksiyon olanağı sağlaması nedeniyle epilepsi ve tümör cerrahisinde günümüzde daha çok kullanılmaktadır (2). Bu teknik ilk olarak 1986 yılında Pasquet tarafından vokal anestezi olarak tanımlanmıştır (2,29).

Eksternal ventriküler drenaj takılması, stereotaktik biyopsi veya hematoma berr hole ile boşaltılması gibi bazı nöroşirürjikal işlemlerin lokal anestezi ile yapılması nedeniyle beyin cerrahları bu teknik açısından eğitilmiş sayılabilir (1). Uyanık kraniyotomi ile birlikte hastalar az oranda ağrı hissetmelerine rağmen yapılan nörolojik değerlendirmelere kooperatif olmaktadır; bu nedenle anestezi uzmanları bu teknikte büyük rol oynamaktadırlar (2).

Cerrahi steril transparan örtülerin kullanılması; hastanın hareketlerinin gözlenmesini sağlarken aynı zamanda hastanın dışarıyı görebilmesi ile hastanın sıkılma ya da boğulma hissini azalttığı gösterilmiştir. Uyanık kraniyotomi sırasında hasta; anestezi uzmanı ya da başka bir beyin cerrahi tarafından sürekli olarak monitörize edilmeli ve nörolojik durumu takip edilmelidir (1, 21). Cerrahlara, bireysel fonksiyonel anatomiye bağlı olarak rezeksiyonu güvenli bir şekilde yapabileceği şansı verir (1).

Jones ve Smith tarafından tanımlanan sadece lokal anestezi, sedasyon ve uyutma-uyandırma-uyutma olmak üzere 3 adet uyanık kraniyotomi anestezi yöntemi bulunmaktadır (1,14). Büyük kraniyotomilerde sadece lokal anestezi yeterli olmamaktadır; bazı hastalar propofol ve fentanil kullanılarak sedatize edilerek haritalandırma sırasında uyandırılmaktadır (14). Propofol kısa etkili sedatif olup kognitif fonksiyonları bozamaz ancak derin sedasyon sırasında solunum fonksiyonlarını baskılayabilir bu nedenden dolayı propofol yerine midazolam tercih edilebilir (1). Keles ve ark. retrospektif çalışmasında; peri-rolandik bölge gliomu olan 294 olguda sedasyon için midazolam ve fentanil kullanarak geniş kraniyotomi yapmışlardır; intraoperatif monitörleme ile yapılan cerrahi sonunda motor defisit saptanma oranı %20 iken 3 ay sonra kalıcı motor defisit oranının %4,8 olduğunu göstermişlerdir (1,15).

Hastaya bağlı obezite, sigara kullanımı, psikolojik durum gibi faktörlerin varlığı, tümörün tipi, derecesi, boyutu ve yerleşimi, seçilen cerrahi yöntem, anestezi methodu ve operasyon sırasında kontrol edilemeyen öksürük, kusma, nöbet gibi olaylar uyanık kraniyotominin fonksiyonel sonuçlarını belirlemede önemlidir (1).

Uyanık kraniyotomi yeni bir yöntem olmamakla birlikte glioma cerrahisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Rutin kullanım ile birlikte postoperatif nörolojik defisitlerin azalması, riskli bölgelerde bile rezeksiyonun artmasına olanak verir ve morbiditenin azalmasına yardımcı olur (1,39). Hastanın verbal yanıtı cerrahi sırasında klinik nörolojik test olarak sürekli biçimde erken defisit belirlenmesinde kullanılır (39). Kardiyak ve solunumsal riskleri olup genel anestezi alması sakıncalı olan hastaların operasyonları uyanık kraniyotomi kullanılarak yapılabilir. Aynı

zamanda uyanık kraniyotomi kolay bir yöntem olup ek masraf gerektirmemektedir. Ancak bu konuda yapılacak yeni çalışmalarla uyanık cerrahi yöntemi daha da gelişebilir (1,39).

■ SONUÇ

Tümör cerrahisindeki ana amaç minimal morbidite ile maksimum rezeksiyonu elde etmektir. Gros total rezeksiyon ile birlikte glioblastomlarda yaşam süresinin arttığı saptanması ile tümör sınırlarının belirlenmesi açısından birçok araç geliştirilmiştir. Bu araçlar sayesinde daha geniş rezeksiyonlar daha az morbidite ile yapılabilmektedir. Bahsedilen çoğu tekniğin, klinik yetkinliğin kazanılması, maliyetlerinin azaltılması gibi yönlerden geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Ancak sadece rezeksiyon yapmak özellikle malign gliomlar açısından yeterli değildir; adjuvan tedaviler ile kombine edilmelidirler. Cerrahi açıdan glioblastom olgularında gros total rezeksiyonun güncel yardımcı teknikler kullanılarak yapılması, cerrahi daha güvenli hale getirir ve olguların yaşam süresini ve çoğu zaman kalitesini artırır.

■ KAYNAKLAR

1. Akay A, İşlekel S: Awake craniotomy procedure: Its effects on neurological morbidity and recommendations. *Turk Neurosurg* 28(2):186-192, 2018
2. Akay A, Rükşen M, Çetin HY, Seval HÖ, İşlekel S: Pediatric awake craniotomy for brain lesions. *Pediatr Neurosurg* 51(2):103-108, 2016
3. Chen L, Yang Y, Ma X, Yu X, Gui Q, Xu B, Zhou D: Optimizing the extent of resection and minimizing the morbidity in insular high-grade glioma surgery by high-field intraoperative MRI guidance. *Turk Neurosurg* 27(5):696-706, 2017
4. Cho JM, Kim EH, Kim J, Lee SK, Kim SH, Lee KS, Chang JH: Clinical use of diffusion tensor image-merged functional neuronavigation for brain tumor surgeries: Review of preoperative, intraoperative, and postoperative data for 123 cases. *Yonsei Med J* 55:1303-1309, 2014
5. Coburger J, Engelke J, Scheuerle A, Thal DR, Hlavac M, Wirtz CR, König R: Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: A prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus* 36(2):E3, 2014
6. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS: Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 30:2559-2565, 2012
7. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol* 14 Suppl 5:v1-v49, 2012
8. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R: Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: Functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg* 98(4):764-778, 2003

9. Eljamel S: 5-ALA fluorescence image guided resection of glioblastoma multiforme: A meta-analysis of the literature. *Int J Mol Sci* 16:10443–10456, 2015
10. Eyüpoglu IY, Hore N, Merkel A, Buslei R, Buchfelder M, Savaskan N: Supra-complete surgery via dual intraoperative visualization approach (DiVA) prolongs patient survival in glioblastoma. *Oncotarget* 7:25755–25768, 2016
11. Ferraro N, Barbarite E, Albert TR, Berchmans E, Shah AH, Bregy A, Ivan ME, Brown T, Komotar RJ: The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: A systematic review. *Neurosurg Rev* 39:545–555, 2016
12. Haglund MM, Hochman DW, Spence AM, Berger MS: Enhanced optical imaging of rat gliomas and tumor margins. *Neurosurgery* 35:930–940, 1994
13. Hirschberg H, Samset E, Hol PK, Tillung T, Lote K: Impact of intraoperative MRI on the surgical results for high-grade gliomas. *Minim Invasive Neurosurg* 48:77–84, 2005
14. Jones H, Smith M: Awake craniotomy. *Continuing education in anaesthesia. Critical Care & Pain* 4(6):189–192, 2004
15. Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS: Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: Evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100:369–375, 2004
16. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190–198, 2001
17. Le Roux PD, Berger MS, Wang K, Mack LA, Ojemann GA: Low grade gliomas: Comparison of intraoperative ultrasound characteristics with preoperative imaging studies. *J Neurooncol* 13(2):189–198, 1992
18. Leroy HA, Delmaire C, LE Rhun E, Drumez E, Lejeune JP, Reyns N: High-field intraoperative MRI in glioma surgery: A prospective study with volumetric analysis of extent of resection and functional outcome. *Neurochirurgie* 64(3):155–160, 2018
19. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R: The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 124:977–988, 2016
20. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, Jiang Y, Meggs C, Schiavone G, Button T, Desmulliez M, Demore C, Cochran S, Eljamel S: Intraoperative ultrasound-guided resection of gliomas: A meta-analysis and review of the literature. *World Neurosurg* 92:255–263, 2016
21. Meyer FB, Bates LM, Goerss SJ, Friedman JA, Windschitl WL, Duffy JR, Perkins WJ, O'Neill BP: Awake craniotomy for aggressive resection of primary gliomas located in eloquent brain. *Mayo Clin Proc* 76:677–687, 2001
22. Moiyadi A, Shetty P: Objective assessment of utility of intraoperative ultrasound in resection of central nervous system tumors: A cost-effective tool for intraoperative navigation in neurosurgery. *J Neurosci Rural Pract* 2:4–11, 2011
23. Moore GE, Peyton WT: The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg* 5:392–398, 1948
24. Neira JA, Ung TH, Sims JS, Malone HR, Chow DS, Samanamud JL, Zanazzi GJ, Guo X, Bowden SG, Zhao B, Sheth SA, McKhann GM 2nd, Sisti MB, Canoll P, D'Amico RS, Bruce JN: Aggressive resection at the infiltrative margins of glioblastoma facilitated by intraoperative fluorescein guidance. *J Neurosurg* 127:111–122, 2017
25. Nguyen QT, Tsien RY: Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation—a new cutting edge. *Nat Rev Cancer* 13:653–662, 2013
26. Nimsky C, Ganslandt O, von Keller B, Fahlbusch R: Preliminary experience in glioma surgery with intraoperative high-field MRI. *Acta Neurochir Suppl* 88:21–29, 2003
27. Omuro A, DeAngelis LM: Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 310(17):1842–1850, 2013
28. Özgiray E, Aktüre E, Patel N, Baggott C, Bozkurt M, Niemann D, Başkaya MK: How reliable and accurate is indocyanine green video angiography in the evaluation of aneurysm obliteration? *Clin Neurol Neurosurgery* 115(5):870–878, 2013
29. Pasquet A: Combine regional and general anesthesia for craniotomy and cortical exploration. Part II. Anesthetic considerations. *Int Anesthesiol Clin* 24:12–20, 1986
30. Pino MA, Imperato A, Musca I, Maugeri R, Giammalva GR, Costantino G, Graziano F, Meli F, Francaviglia N, Iacopino DG, Villa A: New hope in brain glioma surgery: The role of intraoperative ultrasound. *Brain Sci* 8(11):202, 2018
31. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115:3–8, 2011
32. Senders JT, Muskens IS, Schnoor R, Karhade AV, Cote DJ, Smith TR, Broekman ML: Agents for fluorescence-guided glioma surgery: A systematic review of preclinical and clinical results. *Acta Neurochir (Wien)* 159:151–167, 2017
33. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V: Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 12:997–1003, 2011
34. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, Sakai N: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. *J Neurosurg* 99:597–603, 2003
35. Solheim O, Selbekk T, Jakola AS, Unsgård G: Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas—overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir (Wien)* 152:1873–1886, 2010
36. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7:392–401, 2006
37. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: Identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62:564–576; discussion: 564–576, 2008

38. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
39. Wolbers JG: Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. *Chin J Cancer* 33(1):8-15, 2014