



Kraniofarenjioma

Craniopharyngioma

Saim KAZAN, Ethem GÖKSU

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi: Saim KAZAN / E-posta: saimkazan@gmail.com

ÖZ

Kraniofarenjiomalar kranio-farenjial kanal boyunca gelişen epitelyal tümörlerdir ve çocuklarda intrakranial tümörlerin %5,6 – 13'ünü oluştururlar. İlk olarak 1857 yılında Alman patolog Friedrich Albert von Zenker tarafından tanımlanmıştır. Bu lezyonlar yerleşim yerine bağlı ve hipotalamus, hipofiz bezi, optik yollar ve Willis poligonu gibi çevre nöral ve vasküler yapılara invazyon derecelerinden dolayı tamamıyla total çıkarımlarının güç olması, ayrıca yüksek tekrarlama oranları ile pediatrik beyin cerrahlarının en zorlandığı konulardan biridir. Total çıkarım sonrası bile bu lezyonlar tekrarlama eğilimine sahiptir, ancak subtotal çıkarımda bu eğilim belirgin yükselir. Seçilmiş hastalarda total çıkarım başlıca sağaltım yöntemi olmakla birlikte, günümüzde gittikçe artan literatür bilgisi yardımcı fraksiyone ya da hedeflenmiş radyoterapi ile izlenen konservatif cerrahi girişimlerle görsel, nörolojik ve endokrin komplikasyonlar en aza inerken benzer tümör kontrol seviyelerine ulaşılabildiğini göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Çocuk, Kraniofarenjioma, Tedavi

ABSTRACT

Craniopharyngiomas are epithelial tumors that arise along the craniopharyngeal duct, and account for 5,6 to 13 % of intracranial tumors in children. The first reported description of a craniopharyngioma was by the German pathologist, Friedrich Albert von Zenker in 1857. These lesions remain among the most challenging pathologies for pediatric neurosurgeons because their location and degree of invasion into surrounding neural and vascular structures, namely the hypothalamus, pituitary gland, optic apparatus and circle of Willis, make gross total resection difficult, leading to a high rate of recurrence. Even after complete resection, these lesions have a propensity to recur, but the rate of recurrence increases dramatically when resection is subtotal. Although gross total resection remains the therapeutic mainstay for selected patients, a growing body of literature suggests that conservative surgical strategies, followed by adjuvant fractionated or targeted radiotherapy, may achieve similar levels of tumor control while minimizing visual, neurologic and endocrine complications.

KEYWORDS: Child, Craniopharyngioma, Treatment

GİRİŞ

Kraniofarenjioma (KFO), çocukluk çağıının en sık karşılaşılan glial kaynaklı olmayan beyin tümörüdür (% 0,5 – 2 / 100000/yıl) (3, 11, 48). Kranio-farenjial kanalın skuamöz epitelinin embriyolojik artıklarından kaynaklandığı düşünülen iyi huylu, epitelyal neoplazmalardır. Bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü tarafından Grade – I olarak sınıflandırılmalarına karşın, optik sinirler ve kiazma, karotis ve orta serebral arter, hipotalamus ve hipofiz bezi gibi çevre yapılara infiltrasyonları cerrahi olarak total çıkarımlarını güçleştirir. Ayrıca benign histolojiye dayanarak total çıkarım ile tam sağaltım sağlanabileceği düşünülse de, hipotalamo-hipofizer sisteme verilen hasara bağlı morbidite ciddi boyutlarda olabilmektedir (1, 2, 6, 14, 16, 19, 29, 33, 38, 40). Tedavi yönetimlerinin gelişmesi ile birlikte maksimal tümör kontrolü ve minimal peri- ve postoperatif morbidite için cerrahi yaklaşımlarda da paralel değişimler gelişmiştir.

PATOLOJİ

Sellar yerleşimlerine rağmen KFO'lar glial ya da nöronal lezyon olmayıp, epitelyal neoplazmalardır. KFO'ların Rathke kesesi artıkları ile ilişkili odontojenik kalıntılardan (adaman-

tinömatöz KFO) ya da bukkal mukoza kalıntılarında (papiller KFO) geliştiği ileri sürülmektedir. Hemen daima sellar / suprasellar bölgede gelişirler. Nazofarenks, serebellopontin köşe ya da paranasal sinüs içi gibi istisnai yerlerde de geliştiği bildirilmiştir. KFO'ların solid bir komponenti olmakla birlikte çoğunluğuna değişebilir boyutta kistik komponent eşlik eder. Genel bir kural olarak daha sık olarak karşılaşılan pediatrik adamantinömatöz KFO'lar hem solid, hem de kistik lezyonlar içerirken, daha az karşılaşılan erişkin papiller KFO'lar solid tümörlerdir. Adamantinömatöz KFO'lar makroskopik olarak genellikle kistik aralıklar içeren, lobüle yumuşak bir kitle olarak görülür. Kist aralıkları koyu kahverengi – yeşil gözükür, bazen motor yağına benzeten bir sıvı içerir. Sıvı içeriğinde lipit ve polarize kolesterol kristalleri vardır. Işık mikroskopisinde belirgin dizilmiş periferik kolumnar epitelyal hücreler ve çevrede daha gevşek yapıda epitelyal hücre kitleleri gibi farklı epitelyal hücre lobülleri bulunur. Keratinizasyon ve kalsifikasyon sahaları sıktır. Papiller KFO ise solid bir tümör olup, skuamöz hücre tabakalarından oluşur. KFO'ların kendine özgü görünümünün bir sonucu olarak immüno-histo-kimyasal çalışmaların kullanımının bir önemi yoktur (11, 16, 39, 48).

GENETİK

KFO'nun genetik temelleri iyi çalışılmış değildir. Agresif davranış gösteren lezyonlarda özellikli biyolojik belirteçlerin saptanması hastaları sınıflandırma, risk uyarımlı yönetimlerin ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde yol gösterici olmasına yardımcı olabilir. İlk çalışmalarda adamantinömatöz KFO'da b-catenin'in nükleer birikimi ile anormal b-catenin ekspresyon örneklerinin saptanabildiği gösterilmiştir (5, 37, 39). Bunun ötesinde, b-catenin mutasyonları adamantinömatöz tip KFO'ların alt grubunda saptanırken, diğer tip hipofiz tümörlerinde bulunmamıştır. Bu bulgular pediyatrik KFO'ların patogenezinin Wnt sinyal anormallikleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmekle birlikte KFO progresyonunu önceden tahmin edebilmekte yetersizdir. İlginç olarak, erişkin ve pediyatrik KFO'lardan oluşmuş karışık bir seride retinoik asit reseptör b (RARb), galektin-3 ve makrofaj migrasyonunu önleyici faktörün (MIF) düşük seviyeler ve retinoik asit reseptör g (RARg) yüksek seviyelerde bulunmasının yüksek nüks riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (31). KFO patogenezinde bu proteinlerin rolü halen açık değildir. Östrojen ve progesteron reseptörleri için pozitif immün boyanmanın nüks riski ile ters ilişkili olduğunu gösteren bir diğer karışık olgu grubu da tanımlanmıştır (23). Diğer öncü araştırmalar DNA diziliminde kazanç ya da kayıp delilini ortaya çıkarmakta (karşılaştırmalı genetik hibridizasyon ve sitogenetik analiz yoluyla) yetersiz kalmıştır.

AMELİYAT ÖNCESİ KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tümör Sınıflaması

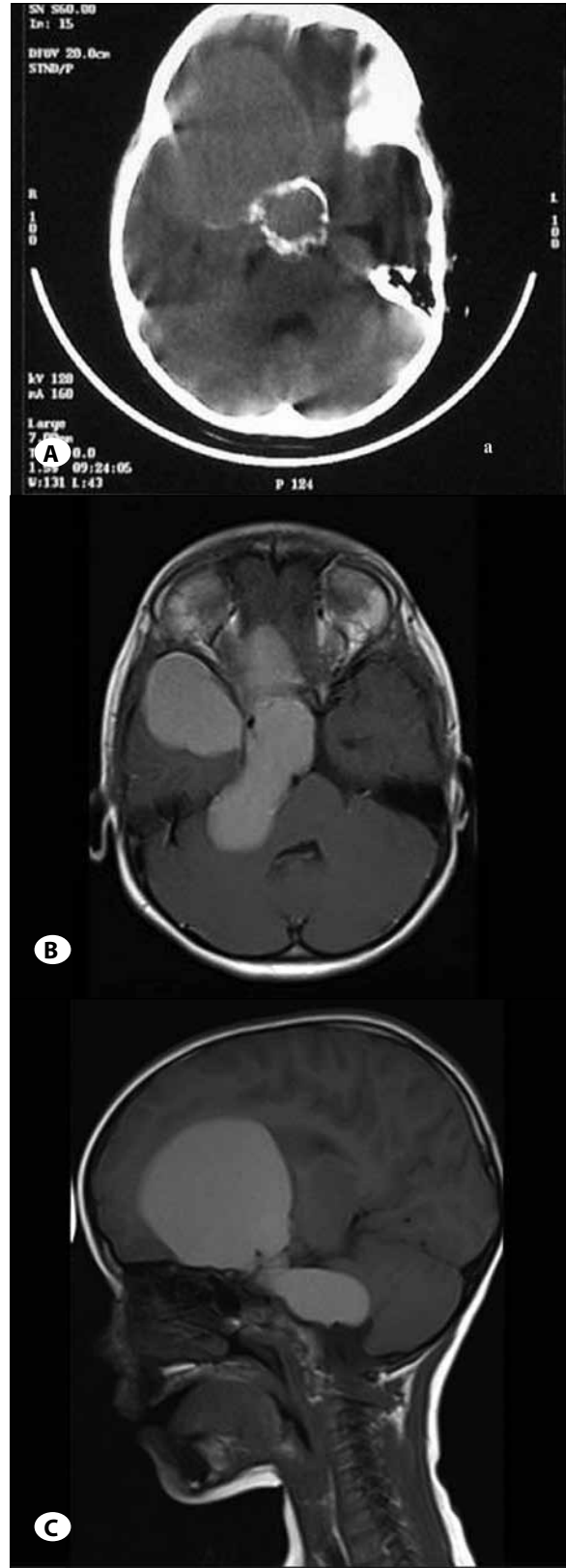
Bu tümörleri sınıflandırmak ve cerrahi planlamaya yardımcı olması için birçok sistem geliştirilmiştir. Hoffman ve ark. (18) sella tursika, optik kiazma ve III. ventrikül tavanı ile ilişkisine göre tümörleri prekiazmatik, retrokiazmatik, subkiazmatik ve intraventriküler KFO olarak sınıflandırmıştır. Diğer yönden Samii ve ark. (42) KFO'ları vertikal projeksiyonda derecelendirmiştir. Grade I: İntrasellar ya da infradiafragmatik, Grade II: İntrasellar parçası var / yok, ancak sisterni doldurmuş, Grade III: III. ventrikülün alt yarısını, Grade IV: III. ventrikülün üst yarısını doldurmuş, Grade V: Septum pellucidum ya da lateral ventriküllere ulaşmış tümör.

Radyolojik Görüntüleme

KFO'da tümörün yerleşim ve yayılımının değerlendirmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Bilgisayarlı Tomografiye (BT) göre üstündür (20). BT görüntüleme kalsifikasyonun yaygınlığı ve kafa kaidesinde kemik yapıya ait değişiklikler ile tümörün ilişkisini göstermede gerekli olmakla birlikte, MRG tümörün çevre nöro-vasküler yapılarla ilişkisi, sella, ventriküller ve posterior fossa tutulumu, tümör-optik kiazma ilişkisi, kistik komponent varlığı ve hidrosefaliyi saptamada ayrıntılı bilgi verir (Şekil 1A-C). MR anjiyografi tümörün çevre damarla ilişkisini göstermede ve cerrahi planlamada yardımcı olabilir (20).

Endokrinolojik Değerlendirme

Endokrin disfonksiyon siktir ve tümör tarafından hipotalamik-hipofizeal aksın basısı sonucu ortaya çıkar. Çocuklarda sıklıkla



Şekil 1: Beş yaşında, kız olgu. Ön, orta ve arka fossayı tutmuş kistik kraniofarenjioma. Olgunun aksiyel beyin BT (A) ve T1A aksiyel (B) ve sagittal (C) planda kranial MR görüntüleri (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı olgusu).

gelişim geriliği ya da diabetes insipit vardır ve hipotalamik semptomlar ortaya çıkabilir. Kortizol ve tiroid hormon eksiklikleri cerrahi sonrası seyirde derin bir etkiye sahip olabilen ve ameliyat öncesi mutlaka değerlendirilmesi, uygun kan düzeylerinin sağlanması gereken hormonlardır. Bununla birlikte büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1, serum prolaktin, follikül stimüle edici hormon, luteinizan hormon, erkek ve kız hastalarda testosteron ve östradiol ameliyat öncesi eşik değerleri elde etmek için ölçülmelidir. Tüm hastalarda hipokortizolemi riskine bağlı yüklem doz ekzojen glukokortikoid verilmelidir. Ötiroidi durumu sağlamak için oral tiroid hormon replasmanına ideal olarak cerrahiden bir hafta önce başlanmalıdır. İntravenöz hormon replasmanı acil olgulara saklanmalıdır (8, 9, 10, 16, 18, 32, 38).

Oftalmolojik Değerlendirme

Vizüel defistler de sıktır ve optik yolların direkt basısı ya da yüksek intrakranial basınç sonucudur. Hastalar vizüel keskinlikte azalma, çift görme, bulanık görme, bitemporal hemianopsi, santral skotomlar, nistagmus ve körlükle gelebilir. Görme keskinliği ve görme alanı testleri elde edilmeli ve papil ödemi ya da optik atrofiyi saptamak için mutlaka göz dibi değerlendirmesi yapılmalıdır (9, 13, 14, 16).

Cerrahi Yaklaşım

KFO'nun ilk başarılı cerrahi çıkarımı 1909 yılında A. E. Halstead tarafından intranasal yol kullanılarak yapılmış, 1910 yılında Dean Lewis kistik, suprasellar tümörler için transkranial (TK) yaklaşımı bildirmiştir. Harvey Cushing bu lezyonlar için başlangıçta transsfenoidal (TS) girişim yolunu kullanmış, ancak sahanın net görüntülenememesi, reoperasyonlarda güçlük ve TK sonuçları ile daha iyi sonuçlar alınması üzerine bu yaklaşımdan uzaklaşmıştır (2). Günümüzde BT ve MR gibi radyolojik tetkiklerle ameliyat öncesi cerrahi anatomisinin daha iyi ortaya konması, mikrocerrahi tekniklerin gelişimi ve endoskopik yöntemlerin de geliştirilmesi ile TK ya da TS yaklaşımlar güvenle gerçekleştirilebilmektedir.

Prekiazmatik / subkiazmatik / retrokiazmatik KFO'lar için ideal çalışma açısı kauda-kranial ve orta hat yaklaşımlarının bir kombinasyonu ile elde edilmelidir. Kranio-kaudal yaklaşımlarda infrakiazmatik yüzeyin görüntülenmesi zayıftır ve lateral yaklaşımlar ilgili sahanın etrafında normal nöro-vasküler yapıların manipüle edilmesini gerektirir. TS mikroskobik ya da endoskopik veya her ikisinin kombine edildiği yaklaşımların tümöre girişim için optiko-karotid ya da ambient sistem manipülasyonuna gereksinim duyulmaksızın uygun infrakiazmatik alanın iyi görüntülenmesine izin vermesi ile kauda-kranial ve orta hat yaklaşımlarını kombine edildiği yegâne cerrahi yaklaşım giriş yolu olduğu belirtilmektedir. TK ya da TS girişimlerde tümör diseksiyonu ve çıkarımının prensipleri aslında aynıdır: Nörovasküler korunma için araknoid diseksiyon, progresif tümör çıkarımı, titiz mikrocerrahi ekstrakapsüler diseksiyon ve nörovasküler yapıların korunması (Tablo I) (8, 9, 13, 15, 28, 40, 41, 44, 45).

KFO'ları hem TS, hem de TK yolla çıkaran yüksek hasta yoğunluklu merkezlerin kendi deneyimlerinde yansıttıkları

gibi TS yaklaşımla tedavi edilen hastalarda daha yüksek oranda total çıkarım oranı ve total çıkarım sonrasında daha az oranda nüks bildirilmiştir. Total çıkarım oranındaki bu farklılık anatomik özellikler de göz önüne alınarak, TS cerrahi yaklaşım için olgu seçiminin önemli olduğunu gösterir. Fahlbusch ve ark. (15) çocuk ve erişkin 168 olguluk serilerinde, hastalarının %29'a TS cerrahi yaklaşım uygulamışlardır. TK cerrahi yaklaşım ile karşılaştırdıklarında TS cerrahi yaklaşım sonucunda daha yüksek total çıkarım oranı (%86 ~ %46), daha fazla oranda vizüel düzelme (%73 ~ %67), daha az morbidite (%8 ~ %13) ve daha yüksek bir fonksiyonel bağımsızlık oranı (%91 ~ %78) bildirmişlerdir. Bununla birlikte, TS yolla tedavi edilen tümörlerin en az % 60'nın boyutunun 2 santimetreden daha küçük olduğu ve genelde de TK yolla tedavi edilenlere göre belirgin olarak daha küçük olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca TS yolla tedavi edilen olguların % 90'dan fazlasında tümörün intrasellar orjinini düşündürecek şekilde sella tursikanın genişlediğini belirtmişlerdir. Chakrabarti ve ark. (9) KFO'lu 86 olguda TS ve TK yaklaşım cerrahi deneyimlerini analiz etmişlerdir. Olgularının % 79'a TS cerrahi yaklaşım uygulanmış, bu yaklaşımla daha yüksek bir total çıkarım oranı (% 90 ~ % 61), daha fazla oranda vizüel düzelme (% 87 ~ % 61), daha az komplikasyon ve daha kısa hastanede kalma süresi (4.2 ~ 7.8 gün) bildirmişlerdir. Serilerinde TS yaklaşım yapılan olguların sadece % 16'ı tamamen suprasellar yerleşimli ve % 88'i kistik içeriğe sahipti. Buna karşılık TK yaklaşım yapılan olguların tamamı suprasellar yerleşimli ve % 44'ü kistik içeriklere sahipti. Belirgin solid, suprasellar ya da orta hatta lateral tümörler için TK yaklaşımı tercih etmişlerdir.

Son çalışmalar TS yaklaşımla hastada daha iyi prognoz sağlandığını gösterse de, TK ve TS yaklaşım yapılan cerrahi serileri karşılaştırmak güçtür. TK yaklaşım yapılan cerrahi serilerin daha çok hasta sayısı ve daha uzun izlem süreleri vardır, bu nedenle çok değerli ve 'altın standart' olarak düşünülebilir. Diğer yönden, TS yaklaşım içeren seriler daha az hasta sayısı, daha kısa süreli izleme ve TK yaklaşım ile karşılaştırmada daha sınırlı veri içermektedir. Tümör karakteristiklerinin homojenitesi (boyut, yerleşim, nörovasküler adezyon), cerrahi deneyim, ve cerrahi çıkarımda agresif davranılması bu karşılaştırmanın sınırlamalarıdır (8, 9, 13, 28, 40, 41, 44).

Ameliyat sonrası görme bozukluğunda artış TS yaklaşım yapılan çalışmalarda %0 – 7 arasında bildirilirken, TK yaklaşımda %6 – 15 arasında, görme bozukluğunda düzelme ise TS yaklaşımda % 68 – 93, TK yaklaşımda % 25 – 75 arasında bildirilmiştir. Bu farklılıklar TS yaklaşımla infrakiazmatik bölgenin daha iyi görüntülenerek optik yapıların belirlenmesi ve bu yapıları giden perforatörlerin daha iyi korunmasının sağlandığını göstermektedir. Endokrinopati yönünden ise TK yaklaşımlarda yeni endokrinopati oranları %24 – 66 arasında panhipopituitarizm ve %43 – 79 arasında diabetes insipit, TS yaklaşımlarda %18 – 67 arasında panhipopituitarizm ve %8 – 48 arasında kalıcı diabetes insipit geliştiği bildirilmiştir. İnfundibulum, stalk ve superior hipofizeal arterin daha iyi görüntülenmesi bu farklılıkları açıklayabilir (8, 9, 13, 28, 40, 41, 44).

Gelişen teknoloji ve benign histolojiye dayanarak pek çok pediatrik nöroşirürji merkezinde KFO'nun tamamen total

çıkartımın 'tedavi' sağlayacağı düşüncesi hakim olmuştur. Ancak özellikle hipotalamus, hipofiz ve optik yollara yakın ilişkisinden dolayı bu yapılar hasar gördüğünde ortaya çıkan ciddi morbidite nedeniyle total çıkartım başarısız olduğunda alternatif olarak subtotal ya da parsiyel çıkartım ile ilave radyoterapi verilmesini savunmuştur. Total çıkartımın nüksü önlemediğinin gösterilmesi yanı sıra, bazı çalışmalar parsiyel çıkartım ve postoperatif radyoterapi ile ciddi morbidite olmaksızın total çıkartım kadar benzer hastalık kontrol oranları bildirmiştir. Choux ve ark. (10) total çıkartım sonrası

% 19, subtotal çıkartıma ilave radyoterapi uygulaması sonucu yaklaşık % 30 oranında tümörün tekrar geliştiğini bildirmişlerdir. İlk cerrahi yaklaşımın total çıkartım ve cerrahi hastalık kontrol oranında en iyi şans olduğu görülmekle birlikte, total çıkartım uygulanan olgularda TK yaklaşım sonrası % 17.6, TS yaklaşım sonrası ise % 8 oranında tümörün tekrar geliştiği gösterilmiştir. KFO tekrarlama riski uzun süreli izlemlerde artar, bu nedenle TS grupta daha kısa süreli izlem olması tekrarlama riski farklılıklar değerlendirilirken göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte, çoğu tümör tekrarı tedaviden

Tablo I: Kraniofarenjioma Olgularında Farklı Cerrahi Yaklaşım Şekillerinin Avantaj, Dezavantaj ve Endikasyonları

	Avantaj	Dezavantaj	Endikasyon
Anterior orta hat			
<i>Transsfenoidal</i>	Vizüel yaralanma riski düşük	Non-pnömotize sinüslü çocuklarda güç; BOS sızıntı riski yüksek	Grade I ve II tümörler
<i>Subfrontal</i>	Direk frontal doğrultu; lamina terminalis yoluyla 3. ventriküle girilebilir	Frontal sinüs açılması; prefiks kiazma durumunda güç olabilir	Grade III ve IV tümörler
Anterolateral			
<i>Pterional</i>	Prefiks kiazma da olsa suprasellar sistere girilebilir	Karşı optiko-karotid üçgen ve karşı retrokarotid aralığın sınırlı görülmesi; III. ventrikül arkası o taraf hipotalamus nedeniyle görülmez	İntrasellar, suprasellar, prekiazmatik ve retrokiazmatik tümörlerde kullanılabilir
<i>Orbitozigomatik</i>	Posterior klinoid, baziler tepe ve suprasellar bölgeye daha rahat giriş ve cerrahi aletlerin daha rahat kullanımı	Pterional gibidir	Pterional gibidir, özellikle belirgin suprasellar uzanımı olan tümörlerde yararlı
İntraventriküler			
<i>Transkallosal-transventriküler</i>	Foramen Monroe'nun dilatasyonuna bağlı	Ektasyon yaralanması	İntraventriküler tümörler
<i>Transkortikal-transventriküler</i>	Transkallosal yaklaşıma göre ektasyon yaralanması riski daha düşük	Korteks yaralanması ve postoperatif nöbet riskinin artması	Dorsal beyin yüzeyine doğru uzayan, geniş ventriküllü tümörler
<i>Trans-lamina-terminalis</i>			
Diğer yaklaşımlar			
<i>Transpetrozal</i>	Retrokiazmatik tümörlerin ve geniş ekspoşurunu sağlar.	Anterior perforatörler için subfrontal yaklaşıma göre daha düşük risk	Büyük, retrokiazmatik tümörler
Kombine yaklaşımlar			
<i>Subtemporal-transpetrozal</i>			Klivus boyunca posterior fossaya uzanan, retrokiazmatik, unilaterale tümörler
<i>Pterional-transkallosal</i>			Büyük kraniofarenjioma
<i>Subfrontal-pterional</i>	Özellikle Sylvian fissür içine uzanmış, lateral tümörlerin vizualizasyonu		

sonra 3 – 4 yıl içinde ortaya çıktığından TS serilerde ortalama izlem süresi 5.5 yıl olarak belirtildiğinden, TS yaklaşımın tümör kontrolünü sağlamada daha efektif olduğu söylenebilir. TK yaklaşımda üst ya da yandan yaklaşıldığında (subfrontal ya da pterional yaklaşım) kör noktalar olabilirken, TS cerrahi ile III. ventriküle uzanım ya da sella içi gibi tüm alan aşağıdan görüntülenebilmektedir. Chakrabati ve ark. (9) TS yaklaşımı düşük tekrarlama oranının tümörlerin çoğunun daha küçük boyut ve ekstrapial yerleşimli olmasıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

RADYOTERAPİ

Sadece total çıkarım uygulanmış olgularla, parsiyel cerrahi çıkarım ve radyoterapi (RT) kombinasyonu ile mükemmel lokal kontrolün sağlandığının gösterildiği konservatif cerrahi karşılaştırıldığında radikal cerrahi girişimi izleyen dönemde ortaya çıkan ciddi morbidite ve mortalitenin ortaya konması radyoterapinin gerekçesi olmuştur (1). Ayrıca, KFO'nun parsiyel çıkarımını izleyen dönemde RT'nin kullanımı ile ek morbidite ve mortaliteye yol açabilecek tekrarlayan cerrahilerden kaçınılmış olacağı bildirilmektedir (1, 2). Aggarwal ve ark. nın (1) yaptıkları literatür araştırmasında retrospektif, tek kollu çalışmalarda 10 yıllık tümör kontrol oranının sadece tam çıkarım yapılmayan olgularla karşılaştırılmasında belirgin üstünlüğün gösterilmesi (%75 – 90 ~ %30 - 50), RT'nin rezidü ya da tekrarlayan KFO olgularında standart tedavi olarak kabul görmesine yol açtığı sonucuna varmışlardır. Verilen sonuçlar daha çok konvansiyonel eksternal RT tekniğine

dayanmakla birlikte, bir çalışmada fraksiyone stereotaksik konformal RT gibi daha yeni ve yüksek kesinlikte teknikler ile 5 yıllık tümör lokal kontrol oranı % 90'nın üzerinde ve 10 yıllık lokal kontrol % 100 olarak bildirilmiştir (12). Tedavi seçiminde daha yüksek düzeyde delil sağlamak için çeşitli tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran prospektif, randomize çalışma yoktur. Günümüzde konvansiyonel RT' den başka modern konformal RT teknikleri, fraksiyone stereotaksik RT, tek fraksiyone radyocerrahi (gamma knife, cyber knife) ve proton tedavisi gibi teknikler de uygulanabilmektedir (1, 4, 11, 12, 17, 22, 24, 34). KFO tedavisinde uygulanan farklı RT tekniklerine ilişkin yayınlanmış sonuçlar Tablo II' de verilmiştir.

İNTRAKİSTİK TEDAVİ

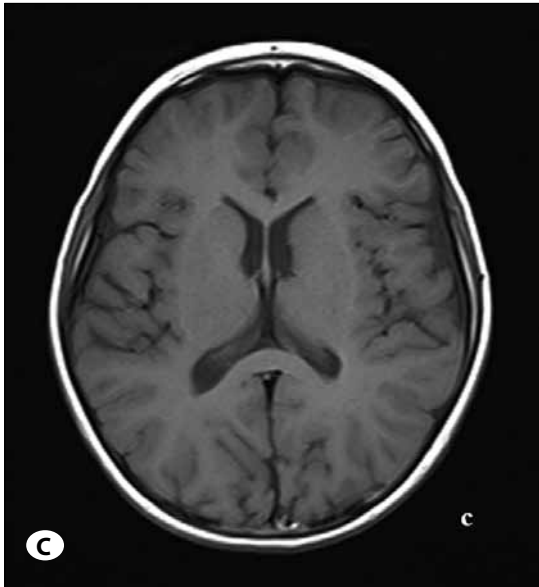
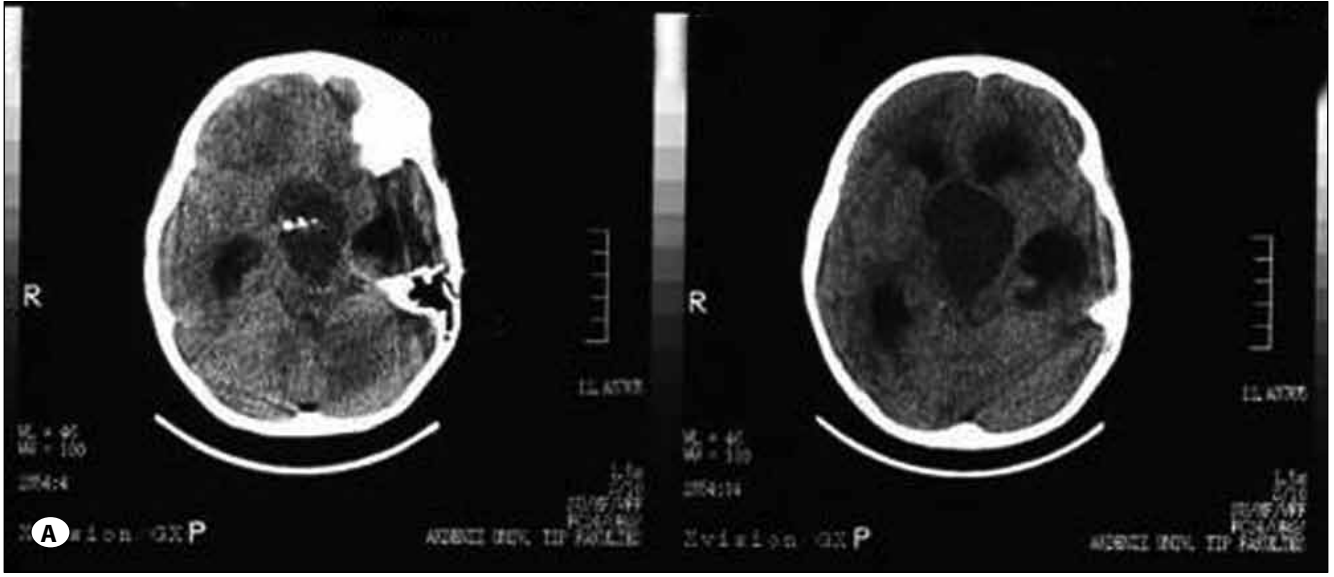
Kistik KFO' da farklı etkinlik ve yan etkilere sahip intrakistik beta-ışını yayan kaynaklarla RT (IBT) için P³², Y⁹⁰, Au¹⁹⁸ ve Re¹⁸⁶ gibi radyoizotoplar ve bleomisin, interferon-a (IFNa) gibi intrakistik antineoplastik ilaçlar kullanılmıştır (6, 7, 21, 26, 46). İntrakaviter radyoizotop implantasyonunun ya da antineoplastik ilaç verilmesinin amaçları tümörün kist volümünü azaltmak olduğu gibi kalan solid parçaya stereotaksik radyocerrahinin uygulanabilmesidir (22, 25, 30, 33).

İdeal radyoizotop seçimi tartışmalıdır. P³², Y⁹⁰ ile karşılaştırıldığında yarı ömrünün önemli oranda daha uzun olduğu (14.3 ~ 2.67 gün), 4.8 kat daha düşük doza sahip olduğu (9.46 Gy ~ 45.8 Gy) ve daha düşük enerji ile daha

Tablo II: Kraniofarenjomada Farklı Işınlama Teknikleri İle Yayınlanmış Sonuçlar

Yazar	Yıl	Hasta (n)	Tedavi	İzlem süresi (ay)	Dose (Gy)	Ort. tm hacmi (cm3)	Kontrol (%)	Komplikasyon (%)
Xu ve ark. (43)	2010	37	GK	50	14.5	1.6	5 yılda % 67	Endokrin % 2
Niranjan ve ark. (36)	2009	46	GK	62	13	1	5 yılda % 68	Endokrin % 2
Kobayashi ve ark. (27)	2009	98	GK	65	11.6	3.5	5 ve 10 yılda % 61 ve 54	Vizüel ve endokrin % 6
Yomo ve ark. (47)	2009	18	GK	24	11.5	1.8	% 94	0
Iwata ve ark. (22)	2011	40	CK	40	13-25	2	3 yılda % 85	Endokrin %2.5 Kist büyümesi % 20
Lee ve ark. (30)	2008	11	CK	15.4	21.6	6	% 91	Kist büyümesi % 9
Giller ve ark. (17)	2005	3	CK	18	42	1.14	% 100	Bildirilmemiş
Combs ve ark. (12)	2007	40	FSRT	22	52.2	13.3	10 yılda % 100	Endokrin % 5 Kist büyümesi % 10
Minniti ve ark. (35)	2007	39	FSRT	40	50	10.2	5 yılda % 92	Endokrin % 42 Vizüel % 3 Kist büyümesi % 30

GK: gamma knife radyocerrahi, **CK:** Cyberknife robotik cerrahi, **FSRT:** Fraksiyone stereotaktik radyoterapi, **Ort:** Ortalama, **tm:** Tümör.



Şekil 2: Kist içine Ommaya rezervuar yerleştirilerek inrakistik interferon uyguladığımız kistik kraniofarenjioma olgusunun preoperatif aksiyel BT (A), kranial MR (B) ve tedavi sonrası izlemede aksiyel (C) ve koronal (D) kranial MR görüntüleri (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı olgusu).

kısa doku penetrasyonu (1.71 MeV ve 0.8 mm ~ 2.27 MeV ve 1.1 mm) göstermektedir. Özet olarak, eğer P^{32} kullanılırsa çevre kritik yapıların daha düşük radyasyon dozuna maruz kalacağı bildirilmektedir. P^{32} , Y^{90} ya da Re^{186} ile IBT uygulanan bir çalışmada 3 olguda körlükle sonuçlanmak üzere 4 olguda görmede kötüleşme olduğu ve bu olgularda radyoizotop olarak Y^{90} kullanıldığı bildirilmiştir (26). Julow ve ark. (25), Y^{90} ile 95 kisti tedavi etmişler, nöro-oftalmolojik komplikasyonları %5.1 ve karotis interna yaralanması komplikasyonunu %1.4 olarak bildirirlerken, kist volümünde ortalama %74.7 küçülme sağladıklarını göstermişlerdir. Kist küçülmesinin uygulamadan birkaç ay sonra başladığını ve 6-12 ayda tamamladığını belirtmişlerdir. Kickingeder ve ark. (26) ise P^{32} ile 5 yıllık süreçte %86 ± 5.3 oranında kist kontrolünü sağladıklarını ve %9.8 oranında tümör progresyonu ile birlikte vizüel fonksiyonlarda kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir.

IBT'e ek olarak, bleomisin ve IFNa da KFO'nun intrakistik tedavisinde kullanılmıştır (3, 7, 21, 46). Bleomisin'e ilk yanıt oranları %62'den 100'e değişir. Ancak, bleomisin'in etkisi kısa sürelidir. Hukin ve ark. (21) ortalama progresyonsuz süreyi sadece 1.8 yıl olarak bildirmişlerdir. Bunun ötesinde bleomisin yüksek oranda nörotoksiktir. Hastaların yaklaşık %3' de işitme kaybı, görme kaybı ve yaygın beyin ödemi gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Ayrıca moya moya hastalığı, serebral iskemi ve hipotalamik disfonksiyon da rapor edilmiştir (3, 7, 21, 46). IFNa ile ilgili olarak ise yapılan çalışmalar azdır. Cavalheiro ve ark. (7) 60 hastalık çok merkezli çalışmayı yayınlamışlardır. Ortalama 44 aylık bir izlem süresinde %78 oranında tümör kontrolü sağlandığını bildirmişlerdir. Yazarlar IFNa verilmesini yan etkileri az (baş ağrısı, ödem, ateş ve halsizlik), uygulanması kolay, etkin bir yöntem olarak tanımlamışlardır. Ayrıca, IFNa'nın nörotoksik yan etkileri bildirilmemiştir. Bu nedenle kistten sızıntı olması durumu bleomisin ya da radyoizotop uygulamasının tersine kistik KFO tedavisine kontrendikasyon oluşturmaz. Şekil 2A-D'de IFNa uyguladığımız kliniğimize ait bir olgunun izlem görüntüleme çalışmaları sunulmuştur.

SONUÇ

KFO'lar düşük derecede histolojik maligniteye sahip sellar bölgenin nadir embriyonik malformasyonlarıdır. Yüksek yaşam oranlarına rağmen tümörün optik yollar, hipofiz ve hipotalamusa anatomik yakınlığının neden olduğu sekellere bağlı uzun süreli yaşayanlarda yaşam kalitesi sıklıkla bozulmuştur. Bu nedenle KFO'nun en uygun tedavisi tartışmalıdır. Total çıkarım tekrarlama oranının düşük olması ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkilidir, ancak bu her zaman komşu kritik yapıları zarar vermeden başarılamaz ve bu nedenle aynı zamanda yüksek morbidite görülebilir. Total çıkarım hastalar için en iyi şans olmakla birlikte mümkün değilse tedavi RT ile kombine edilmelidir. Cerrahi yaklaşım yolunun seçilmesinde tümörün yerleşimi ve karakteristikleri cerraha yardımcı olmalıdır. Ayrıca çocukluk çağı KFO'nun tedavisi ve komplikasyonlarının yönetiminde pediatrik nöroşirürjinin yanı sıra endokrinoloji, nöro-oftalmoloji ve çocuk psikiyatrisi ile birlikte multidisipliner yaklaşım gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Aggarwal A, Fersht N, Brada M: Radiotherapy for craniopharyngioma. *Pituitary* 16:26-33, 2013
2. Barkhoudarian G, Laws ER: Craniopharyngioma: History. *Pituitary* 16:1-8, 2013
3. Bartels U, Laperriere N, Bouffet E, Drake J: Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3:39, 2012
4. Beltran C, Roca M, Merchant TE: On the benefits and risks of proton therapy in pediatric craniopharyngioma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 82(2):e281-e287, 2012
5. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, et al: Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol* 109:589-597, 2005
6. Căceres A: Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 21: 705-718, 2005
7. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, Nicacio JM, Faquini IV, Ierardi DF, Silva NS, Pettorini BL, Toledo SRC: Craniopharyngiomas: Intratumoral chemotherapy with interferon- α : A multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus* 28(4):E12, 2010
8. Cavallo LM, Solari D, Esposito F, Cappabianca P: The endoscopic endonasal approach for the management of craniopharyngiomas involving the third ventricle. *Neurosurg Rev* 36:27-38, 2013
9. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH: Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 102:650-657, 2005
10. Choux M, Lena G: Craniopharyngioma. Ch.49. In: Apuzzo MLJ, (ed), *Surgery of the Third Ventricle*. ikinci baskı, Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:1143-1181
11. Clark AJ, Cage TA, Aranda D, Parsa AT, Sun PP, Auguste KI, Gupta N: A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 29:231-238, 2013
12. Combs SE, Thilmann C, Huber PE, Hoess A, Debus J, Schulz-Ertner D: Achievement of long term control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer* 109:2308-2314, 2007
13. Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH: Surgical management of craniopharyngiomas in children: Meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurgery* 69:630-643, 2011
14. Ersahin Y, Yurtseven T, Ozgiray E, Mutluer S: Craniopharyngiomas in children: Turkey experience. *Childs Nerv Syst* 21: 766-772, 2005
15. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M: Surgical treatment of craniopharyngiomas. Experience with 168 patients. *J Neurosurg* 90:237-250, 1999

16. Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Snyderman CH, Devaney KO, Strojan P, Suarez C, Genden EM, Rinaldo A, Ferlito A: Craniopharyngioma: A pathological, clinical, and surgical review. *Head Neck* 34:1036 – 1044, 2012
17. Giller CA, Berger BD, Pistenmaa DA, Sklar F, Weprin B, Shapiro K, Winick N, Mulne AF, Delp JL, Gilio JP, Gall KP, Dicke KA, Swift D, Sacco D, Harris-Henderson K, Bowers D: Robotically guided radiosurgery for children. *Pediatr Blood Cancer* 45(3): 304-310, 2005
18. Hoffman HJ, DeSilva M, Humpreys RP, et al: Agressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 76:47-52, 1992
19. Hofmann BM, Höllig A, Strauss C, Buslei R, Buchfelder M, Fahlbusch R: Results after treatment of craniopharyngiomas: Further experiences with 73 patients since 1997. *J Neurosurg* 116:373-384, 2012
20. Hofmann BM, Nimsky C, Fahlbusch R: Benefit of 1.5-T intraoperative MR imaging in the surgical treatment of craniopharyngiomas. *Acta Neurochir* 153:1377 – 1390, 2011
21. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Hendson G, Strother D, Mercier C, Samson Y, Howes W, Bouffet E: Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: The Canadian experience. *Cancer* 109:2124-2131, 2007
22. Iwata H, Tatewaki K, Inoue M, Yokota N, Baba Y, Nomura R, Shibamoto Y, Sato K: Single and hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for craniopharyngioma. *J Neurooncol* 106(3):571-577
23. Izumoto S, Suzuki T, Kinoshita M, Hashiba T, Kagawa N, Wada K, Fujimoto Y, Hashimoto N, Saitoh Y, Maruno M, Yoshimine T: Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas: Correlation with clinical and histological features. *Surg Neurol* 63:520-525, 2005
24. Jeon C, Kim S, Shin HJ, Nam D-H, Lee J-I, Park K, Kim JH, Jeon BC, Kong DS: The therapeutic efficacy of fractionated radiotherapy and gamma-knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *J of Clin Neuroscience* 18:1621-1625, 2011
25. Julow JV: Intracystic irradiation for craniopharyngiomas. *Pituitary* 16:34-45, 2013
26. Kickingeder P, Maarouf M, El Majdoub F, Fuetsch M, Lehrke R, Wirths J, Luyken K, Schomaecker K, Treuer H, Voges J, Sturm V: Intracavitary brachytherapy using stereotactically applied phosphorus-32 colloid for treatment of cystic craniopharyngiomas in 53 patients. *J Neurooncol* 109: 365-374, 2012
27. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, Hasegawa T: Long-term results of gamma knife surgery for treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg Pediatr* 103(suppl):482-488, 2005
28. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH: Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas. *World Neurosurg* 77(2):329-341, 2012
29. Komotar RJ, Roguski M, Bruce N: Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurooncol* 92:283-296, 2009
30. Lee M, Kalani MY, Cheshier S, Gibbs IC, Adler JR, Chang SD: Radiation therapy and CyberKnife radiosurgery in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus* 24(5):E4, 2008
31. Lefranc F, Chevalier C, Vinchon M, Dhellemmes P, Schuring M, Kaltner H, Brotchi J, Ruchoux M, Gabius HJ, Salmon I, Kiss R: Characterization of the levels of expression of retinoic acid receptors, galectin-3, macrophage migrationinhibiting factor, and p53 in 51 adamantinomatous craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 98:145-153, 2003
32. Leng LZ, Greenfield JP, Souweidane MM, Anand VK, Schwartz TH: Endoscopic, endonasal resection of craniopharyngiomas: Analysis of outcome including extent of resection, cerebrospinal fluid leak, return to preoperative productivity, and body mass index. *Neurosurgery* 70:110-124, 2012
33. Liu X, Yu Q, Zhang Z, Zhang Y, Li Y, Liu D, Jia Q, Zheng L, Xu D: Same-day stereotactic aspiration and gamma knife surgery for cystic intracranial tumors. *J Neurosurg (Suppl)* 117: 45-48, 2012
34. Merchant TE, Kun LE, Hua C-H, Wu S, Xiong X, Sanford RA, Boop FA: Disease control after reduced volume conformal and intensity modulated radiation therapy for childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(4):e187-92, 2013
35. Minniti G, Saran F, Traish D, Soomal R, Sardell S, Gonsalves A, Ashley S, Warrington J, Burke K, Mosleh-Shirazi A, Brada M: Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol* 82:90-95, 2007
36. Niranjana A, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78(1):64-71, 2010
37. Oikonomou E, Barreto DC, Soares B, De Marco L, Buchfelder M, Adams EF: Beta-catenin mutations in craniopharyngiomas and pituitary adenomas. *J Neurooncol* 73:205-209, 2005
38. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R: Infundibulo-tuberal or not strictly intraventricular craniopharyngioma: Evidence for a major topographical category. *Acta Neurochir* 153: 2403-2426, 2011
39. Prieto R, Pascual JM, Subhi-Issa I, Jorquera M, Yus M, Martinez R: Predictive factors for craniopharyngioma recurrence: A systematic review and illustrative case report of a rapid recurrence. *World Neurosurg* 79(5-6):733-749, 2013
40. Puget S: Treatment strategies in childhood craniopharyngioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3:64, 2012
41. Rigante M, Massimi L, Parrilla C, Galli J, Caldarelli M, Di Rocco C, Paludetti G: Endoscopic transsphenoidal approach versus microscopic approach in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 75:1132-1136, 2011
42. Samii M, Samii A: Surgical management of craniopharyngiomas. Schmidek HH, Sweet WH (ed), *Operative neurosurgical techniques*, cilt:3, Philadelphia: WB Saunders, 1995:357-370
43. Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Sheehan J: Outcomes of Gamma Knife surgery for craniopharyngiomas. *J Neurooncol* 104(1):305-313, 2011

44. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J, Inoshita N: Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: An evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg* 74(2-3):320-330, 2010
45. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P: Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 73:3-11, 1990
46. Yeung JT, Pollack IF, Panigrahy A, Jakacki J: Pegylated interferon-a-2b for children with recurrent craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatrics* 10:498-503, 2012
47. Yomo S, Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Izawa M, Okada Y, Hori T, Iseki H: Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma: New treatment concept using Leksell gamma knife model C with automatic positioning system. *Stereotact Funct Neurosurg* 87(6):360-367, 2009
48. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN: Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro-Oncology* 14(8):1070-1078, 2012