

Beyin Sapı Tümörlerinde Güncel Tedavi Seçenekleri

Current Treatment Options in Brainstem Tumors

Murat BAŞARIR, M. Memet ÖZEK

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

ÖZ

Uzun yıllardır “opere edilemez” olarak kabul edilen beyin sapı gliomlarının tedavi süreci son 25 yılda radyolojik cihazlar ve tekniklerin gelişmesi ile farklı bir yola girmiştir. Diffüz ve fokal tümörlerin sınıflaması yapılarak bunlara yönelik tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. Günümüzde diffüz intrinsek pontin gliomlar için kötü prognozunu değiştirecek yeni bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte fokal tümörler için mikrocerrahi tekniklerin ve cihazların gelişmesi, cerrahların tecrübe kazanması ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Beyin sapı tümörü, Diffüz, Fokal, Radyoterapi, Mikrocerrahi

ABSTRACT

The development of the radiological devices and techniques since the last 25 years changed the treatment of brain stem gliomas which were thought to be inoperable. Diffuse and focal tumors were classified and new treatment modalities were described. There is no significant change in the treatment process of the diffuse intrinsic pontin gliomas and the prognosis is still poor. For the focal brainstem tumors, developing microsurgical procedures and experiencing neurosurgeons began to end up with very good results.

KEYWORDS: Brainstem tumor, Diffuse, Focal, Radiotherapy, Microsurgery.

■ GİRİŞ

Pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinin %10-20'sini ve posterior fossa tümörlerinin ise %25-30'unu beyin sapı tümörleri oluşturur (17). Olguların %75'i 10 yaşın altındadır, dağılımı ise tepe nokta 6-10 yaşlardır (20). Diğer bir deyişle bu bir çocukluk çağı patolojisidir. Tümörlerin %90'ı glial kaynaklıdır ve cinsiyet ayrımı görülmez.

Uzun yıllar malign ve infiltratif karakterde olduğuna inanılan ve bu yüzden cerrahi endikasyonu olmadığı düşünülen bu lezyonlarda son 25 yılda görüntüleme yöntemlerinin gelişimi, intraoperatif monitörizasyon kullanımı ile birlikte mikrocerrahi yöntemlerin ilerlemesi tedavileri büyük oranda değiştirmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) cihazlarının rezolüsyonu arttıkça bu tümörleri kendi aralarında sınıflamak mümkün olmuştur. Beyin sapı tümörleri içinde fokal, iyi sınırlı olan

ve histopatolojik olarak düşük evreli tümörler olduğu da gösterilmiştir (5,7,8,11,17,20). Bu lezyonların heterojen bir grup olduğunu bilerek tedavi stratejilerini her gruba özgün değerlendirmemiz gerekmektedir. Bu tedavi seçeneklerinin içerisinde cerrahi artık önemli bir yer tutmaktadır (1,26,29,33).

■ SINIFLANDIRMA

Temel ilke olarak bu tümörleri 2 ana grup altında inceleyebiliriz: diffüz ve cerrahi endikasyonu olan fokal lezyonlar. Yapılan çeşitli sınıflandırmalar göz önüne alındığında ana parametrenin tümörlerin beyin sapındaki yerleşimleri olduğu görülmüştür (4,5,29,30). Sonuç olarak; diffüz intrinsek pontin gliomlar (DIPG), intrinsek fokal tümörler, egzofitik tümörler ve servi-komedüller bileşke tümörleri olarak 4 başlıkta sınıflandırma yapılmaktadır (21,31).



Yazışma adresi: M.Memet ÖZEK

E-posta: memetozek@gmail.com

Diffüz İntrensek Pontin Gliomlar (DIPG)

Beyin sapı tümörlerinin %60-65'ini oluştururlar. Görülme yaşı en sık 6-10 arasındadır. Yerleşim sıklıkla pons ile sınırlıdır. Sagittal düzlemde bakıldığında tümörün üst ve alt sınırlarını pontomezensefalik ve pontomedüller bileşkelerin oluşturduğu görülür. Pons her yöne doğru genişler. Çoğu yüksek evreli olan astrositik hücrelerden oluşurlar (4). Eğer ponsun sınırlarını aşan invazyon izlenirse patolojinin malign olduğu bildirilmiştir (6). Aksiyal düzlemde, tümör aslında bilateral ve kısmen de olsa simetrik. Sıklıkla anteriora doğru egzofitik uzanım gösterir. Sisternleri doldurur ve baziler arteri içerisine alır (Şekil 1A-C). Posteriora doğru ve IV.ventrikülün içerisine egzofitik yapılar oluşturmaz.

Klinik öykü yaklaşık 6 hafta gibi kısa bir süredir. Sıklıkla birden fazla kranial sinir tutulumu, ataksi ve uzun trakt bulguları saptanır. Hidrosefali özellikle başlangıç dönemlerinde nadirdir. Tümör progrese olduktan sonra saptanabilir (25,35). Kranial sinir tutulumlarında öncelikle etkilenen kafa çiftleri abduzens ya da fasialisdir. Bir beyin sapı tümörü olgusunda ikiden fazla çekirdek tutulumunun olması DIPG için tipiktir (4,9).

Radyolojik değerlendirmede MR bulguları tipiktir. Tüm pons yapısını genişleten, genelde homojen yapıda, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens ya da izointens T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olarak izlenir (Şekil 1A-C). Heterojen kontrast madde tutulumu çok nadir olarak görülebilir. Bu alanlar genelde histopatolojik olarak yüksek evreli hale gelen ya da nekroza giden alanlardır. MR'da T1 ve T2 sekanslı görüntülere volumetrik değerlendirme yapıldığında tümör alanları aynı yüzeye sahiptir. Kistik yapılar, nekrotik alanlar ve anterior veya lateral egzofitik içerikler nadir de olsa izlenebilir. Bunlardan ventral egzofitik uzanım kötü prognoz kriteridir. Fokal tümörlerde baziler arter itilmiş olurken bu lezyonlarda arter tamamen kitle tarafından sarılmış olup bir diğer kötü prognoz kriterini gösterir. Tüm tedavi yöntemlerine rağmen %97 olguda ortalama hayatta kalma süresi 18 aydır (26,29). DIPG on yaşın üzerinde çok nadir görülür. Bu patolojilerde yaş ilerledikçe yaşam süresi uzar. Patolojik tanı diffüz astrositoma (Grade II,

III) olsa da biyopsi alındığında fokal boyanma alanlarındaki hücrelerin grade IV tümörler olduğu gösterilmiştir.

Tedavide, radyoterapi ve/veya kemoterapi güncel olarak kullanılan modalitelerdir. Radyoterapi kesin endikasyonu olan tedavi seçeneğidir. Toplam 54-60 Gy dozda lokal alan ışınlanması olarak yapılır. Radyasyon tedavisi verilmez ise ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 20 haftadır (18). Bu tedavi ile geçici nörolojik düzelme sağlanabilse de yaşam süresini ortalama 10 ay uzatır. Işınlamadan sonra hastalığın progrese olması 6 aydan kısa bir sürede gerçekleşir. Bu radyasyon tedavisi sonrası gelişen problemler içerisinde; beyin sapının potansiyel nekrozu, oksipital loblarda ve hipotalamik aksta hasarlar sayılabilir. Yapılan çalışmalarda radyasyon dozunun artırılması ve hiperfraksiyone rejimlerin uygulanması sonrasında yaşam süresine bir katkı sağlanmadığı gösterilmiş olup intratümöral nekroz, steroid bağımlılığı ve diğer kronik faktörlere bağlı yan etkilerin daha da arttığı gösterilmiştir (23,24). Bu tedavilerden farklı olarak; (1) konvansiyonel ışınlama öncesi kemoterapi, (2) hiperfraksiyone radyoterapi öncesi kemoterapi, (3) radyoterapi ile birlikte eş zamanlı kemoterapi, (4) konvansiyonel ışınlama sonrası kemoterapi ve (5) konvansiyonel yüksek doz radyoterapi ile birlikte kök hücre kurtarılması uygulamaları üzerinde çalışılmıştır. Ancak sağ kalım konusunda bir fark gözlenmemiştir (2,3,13,16).

Günümüzde, radyolojik ve klinik bulgular değerlendirildikten sonra DIPG tanısı alan hasta için biyopsi endikasyonu yoktur. Yapılacak biyopsi sonrasında tedavi rejimleri değişmeyecek, yaşam süresi ise aynı kalacaktır. Genomik çalışmalar nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da sınırlı sayıda merkezde stereotaktik biyopsi alınmaya başlanmıştır. Bu durumda hasta yakınlarına bu işlemin kendi hastalarının tedavisinde etkili olmayacağı çok açık belirtilmelidir. Biyopsi bu patolojiyi tanımamıza katkıda bulunacaktır. Ponsun ileri derecede genişlediği olgularda bile hidrosefali gelişimi çok enderdir. Ama gelişirse tedavi edilmelidir. İlk seçenek nöroendoskopik girişimdir (26). Anatomik olarak karşılaşılabilecek zorluklar (interpedinküler sisternin çok dar olması) nedeni ile



Şekil 1: Diffüz pons gliomu. T1 ve T2 sagittal kesitler (A,B), her iki kesitte tutulum alanları eşit. Ventral yüzde egzofitik genişleme. T2 aksiyal kesitte tümör simetrik büyüme göstermiş ve baziler arteri çevrelemiş (C).

deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır ya da yeterli tecrübe kazanılmamışsa ventriküloperitoneal şantın tercih edilmesi önerilir.

İntrensek Fokal Beyin Sapı Tümörleri

Beyin sapında yer aldığı bölgenin dokularından net bir şekilde ayrımı yapılabilen kitlelerdir. Klinik bulgular anatomik lokalizasyonlarına göre değişirler. Çoğu düşük dereceli astrositomlar (pilositik astrositoma ve pilomiksoid astrositoma) olsa da nadiren ganglioglioma, oligodendroglioma, ependimoma ve primitif nöroektodermal tümörler (PNET) de görülebilir. Egzofitik komponent içerebilirler.

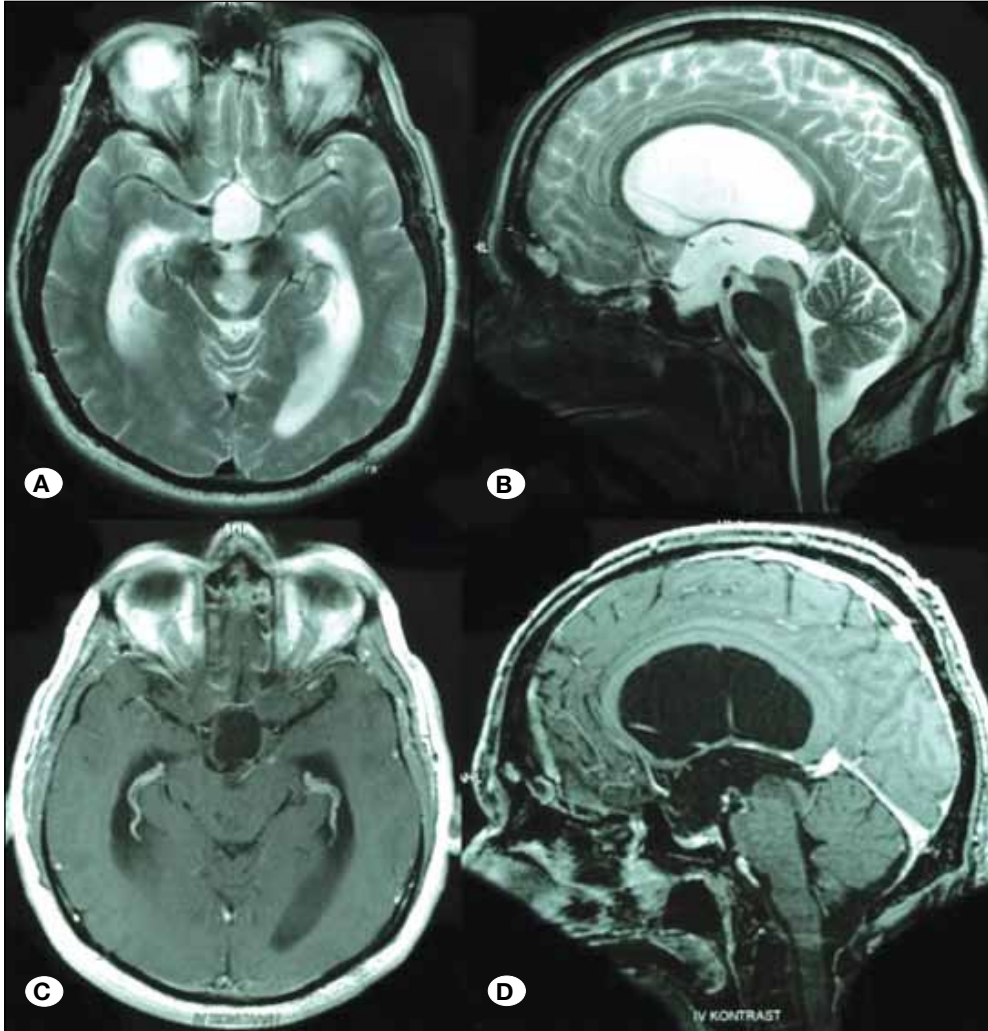
Klinik bulgular içerisinde, yerleşim yerine göre kranial nöropatiler ve hidrocefali görülür. DIPG'lerdeki kadar multipl kranial sinir etkilenmesi görülmez. Yerleştiği bölgelere göre klinik bulguları incelersek: (1) Medulla oblongata tümörlerinde alt kranial sinir tutulumlarına bağlı ses tonunda değişme, aspirasyon pnömonisi ve disfaji görülebilir (17,25). (2) Ponsta lokalize olanlarda abduzens ve fasyial çekirdek tutulumları ilk planda ortaya çıkar. Tümör progrese oldukça hemiparezi ve ataksi klinik bulgulara eklenebilir. (3) Mezensefalon tümörlerinde ise okulomotor sinir tutulumu olur. Uzun trakt

bulgularına sık rastlanmaz. Radyolojik olarak da traktusların tümörün dışında lokalize olduğu gösterilebilmektedir. Akua duktus Sylvii'nin tıkanmasına bağlı hidrocefali gelişebilir. Bu tabloda kafa içi basınç artışına bağlı bulantı, kusma, diplopi, papil ödemi ortaya çıkabilir. Kitle büyük boyutlara ulaştığında hemiparezi gelişebilir (35).

Radyolojik değerlendirmelerde; T1 ağırlıklı incelemede hipo/ izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintensiteler. En önemli ayırt edici nokta, T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde sınırların ortaya konması gerekmektedir. Her iki seansta ödem ya da infiltrasyon olmadığından dolayı tümörün boyutu ve konturu aynı şekilde görülür (Şekil 2A-D) (32). Kontrastlanma tümörün histolojik yapısına göre farklılık gösterir. Pilositik astrositomlarda yoğun homojen kontrast tutulumu vardır (Şekil 3A, 6A). Ayırıcı tanıda; hemanjioblastoma, ependimoma ve PNET düşünülmelidir.

Bu grubun cerrahi tedavisi "egzofitik tümörler" ile birlikte tartışılmıştır.

Mezensefalonun tektum bölümünden kaynaklanan tümörlerin neredeyse tümü düşük evreli lezyonlardır (Şekil 2A-D). Büyük oranda kitle etkisi oluşturmazlar. Temel sorun akua



Şekil 2: Tektal plate kaynaklı, akua dukt stenozuna bağlı hidrocefaliye neden olan kitlenin T2 ağırlıklı (A,B) ve kontrast tutulumu göstermeyen T1 ağırlıklı (C,D) görüntüleri. Üçüncü ventrikül ve temporal boynuzlarda belirgin dilatasyon dikkati çekmekte. Üçüncü ventrikül tabanı ventrikül içi basınç artışına bağlı olarak kaudale yayılmış.

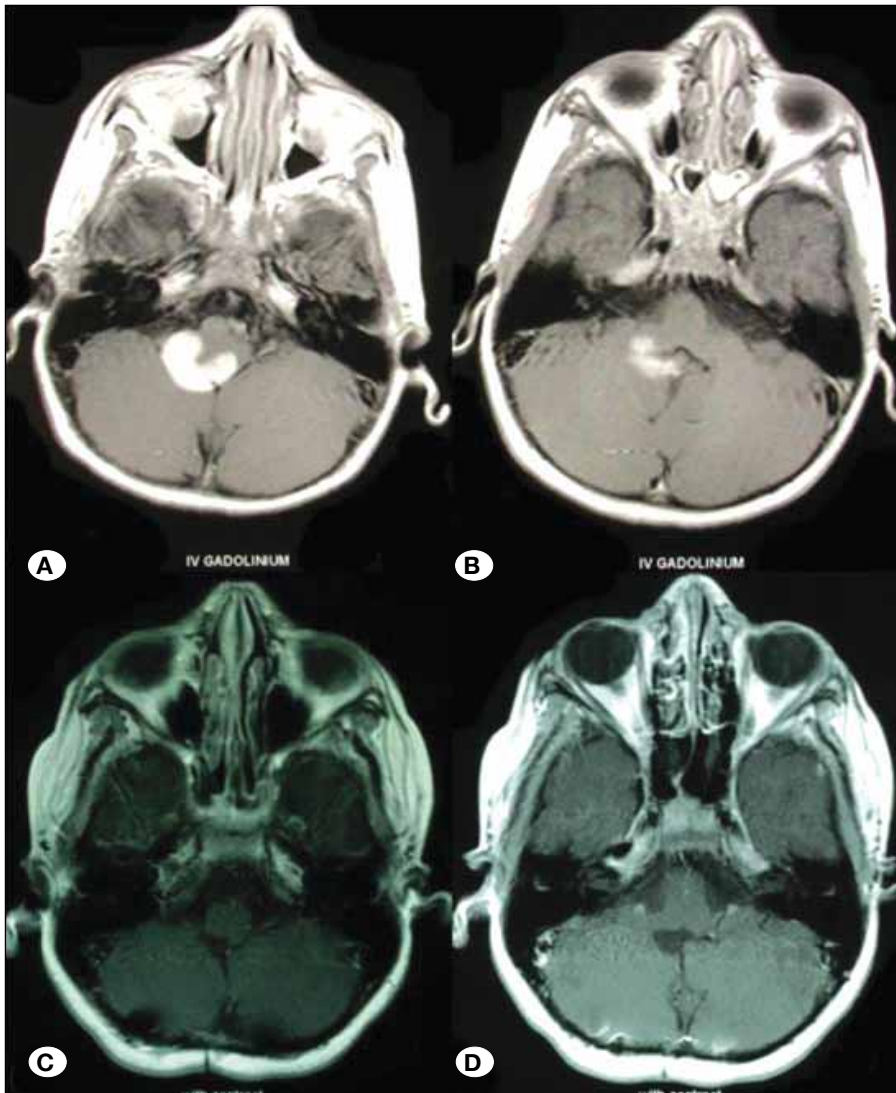
duktus stenozudur. Hidrosefali kliniği oluştuğunda tedavide endoskopik üçüncü ventrikülostomi önerilir. Takip MR ile düzenli olarak yapılmalıdır. Lezyonda kitlesel artış ve kontrastlanma görülmesi cerrahi endikasyon yaratır.

Egzofitik Tümörler

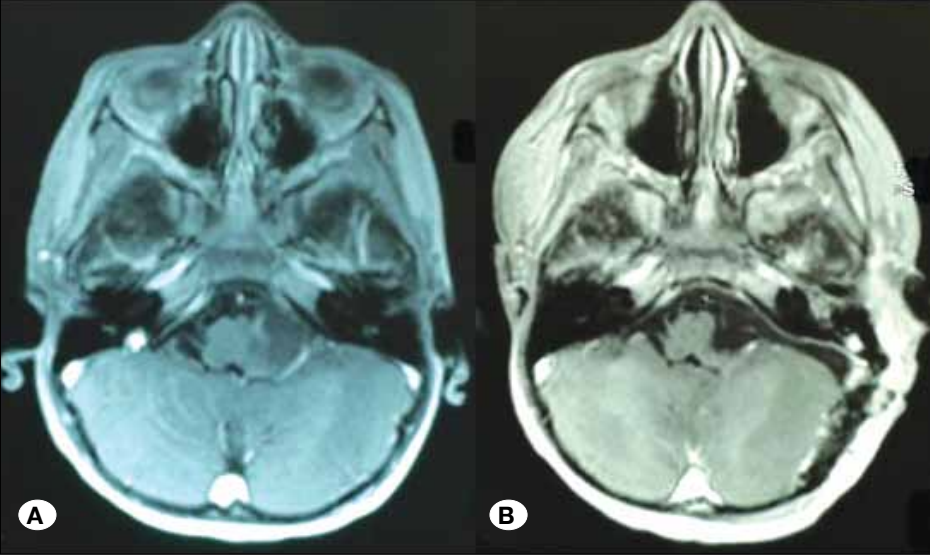
Tüm beyin sapı tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar. *Dorsal egzofitik tümörler*, karakteristik olarak büyüktür ve IV.ventrikülü doldururlar (Şekil 3A-D). Tipik olarak subependimal alanda sınırlanırlar (10). Klinik bulgu vermesi geç dönemde olur. Tipik olarak tıkaçıcı (obstrüktif) hidrosefali semptomları ile hasta başvurur. Ayrıca; dengesiz yürüme, diplopi (VI.kranial sinir tutulumu), işitme kayıpları, vertigo ve konuşma bozuklukları saptanabilir (28). *Lateral büyüyenler*, pontoserebellar köşeye doğru uzanım gösterirler (Şekil 4A, B). İlk bulgu genellikle fasiyal paralizidir. *Ventral egzofitik tümörler*, radyolojik olarak iyi sınırlıdır (Şekil 5A,B). Sıklıkla malign karakterlidirler. Kontrast tutulumu gösterebilirler. Uzun trakt tutulumları bu 3 tipin hiçbirinde görülmez (22).

Fokal ve Egzofitik Beyin Sapı Tümörlerinde Cerrahi Prensipler

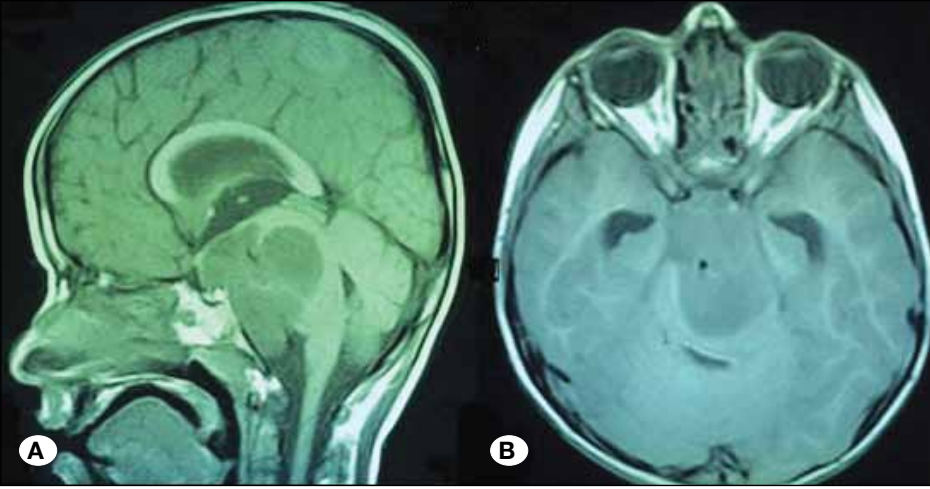
Cerrahi yaklaşım; fokal ve egzofitik beyin sapı tümörlerinde lezyonun yerleşim yerine göre belirlenmelidir. Amacımız klinik bulguları tedavi edici düzeyde bir rezeksiyon sağlamak ve beraberinde mümkün olduğunca az morbiditeye yol açmaktır (Şekil 6A, B). Cerrahi sırasında tümör-normal doku ayrımı yapabilmek sonucu etkileyecek en önemli faktördür ve tamamen cerrahi tecrübeye bağlıdır. Operasyon mikroskobu altında düşük dereceli gliomlar parankimden farklı renkte izlenir. Genellikle pembe ya da gri renktedirler. Kıvamları sıklıkla serttir. Bu nedenle cerrahinin ultrasonik aspiratör olmadan yapılması mümkün değildir. Egzofitik komponentler koagüle edildikten sonra doku kıvamı yumuşadığından daha kolay aspire edilirler. Cerrahi aletler ile manipüle edildiklerinde parankimden farklı bir dokunma hissi yaratırlar. Frozen section'da histopatolojik tanının malign karakterde olduğunda prognoz değişmeyeceğinden maksimum rezeksiyon düşüncesinden uzaklaşılmalıdır. Bu olgularda intraoperatif MR kullanımı cerrahin güvenli taraf-



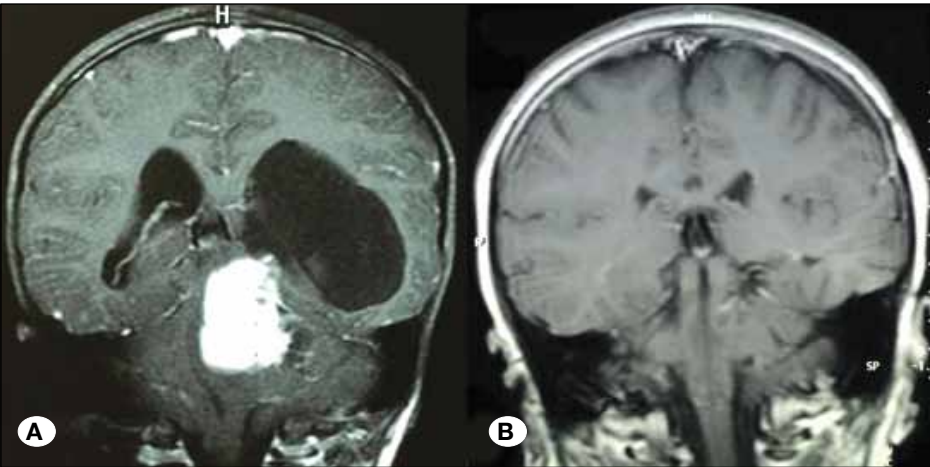
Şekil 3: Dorsal yerleşimli, medulla oblongatayı sarmalayan kontrast tutan düşük evreli lezyon (A,B). Suboksipital orta hat yaklaşımı sonrası kontrast tutulumu yok, IV.ventrikül açık (C,D).



Şekil 4: Lateral egzofitik pontomedüller bileşke lezyonu. Preoperatif kontrastlı aksiyal T1'de boyanma izlenmiyor (A). Postoperatif kontrastlı aksiyal T1 (B) görüntüsü. Retrosigmoid yaklaşım kullanılmıştır.



Şekil 5: Ventral egzofitik pons gliomu. T1 sagittal (A) ve aksiyal görüntüler, baziler arterin tümör tarafından tamamen sarıldığı izleniyor (B).



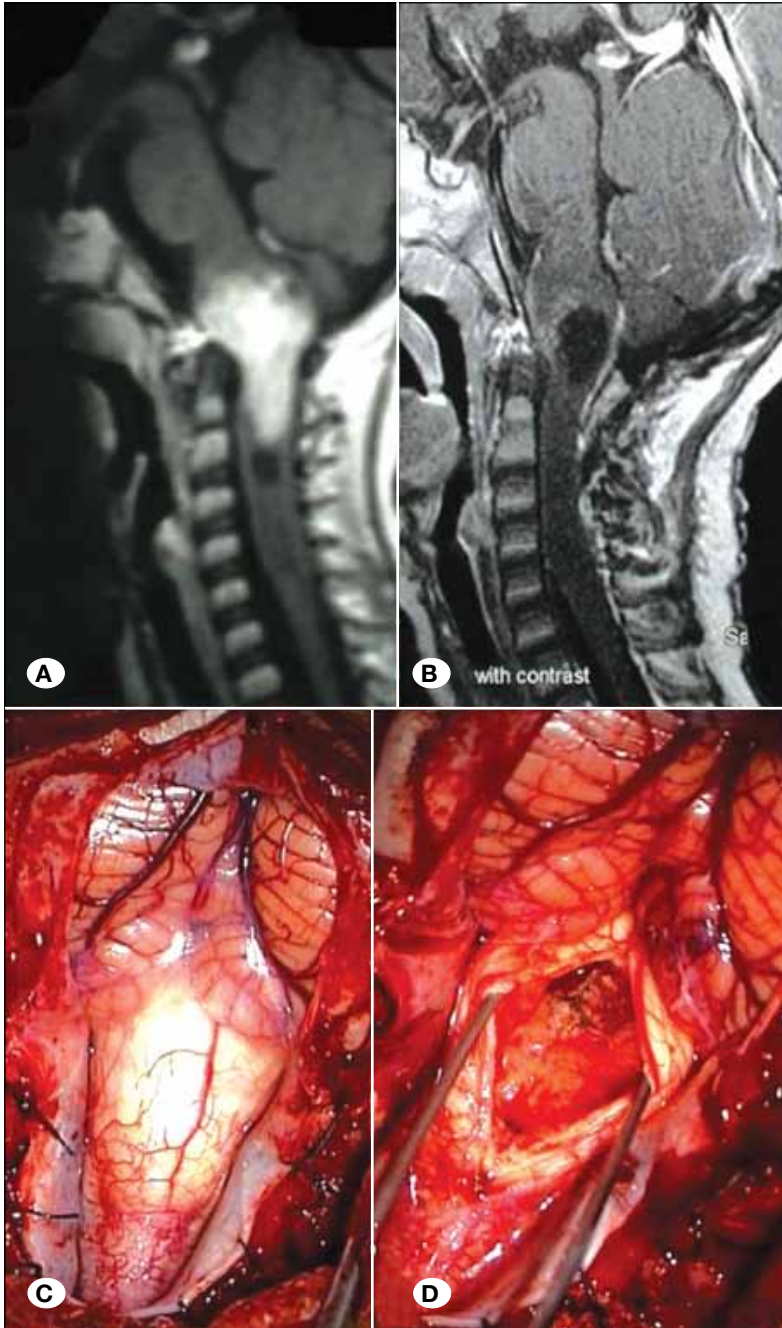
Şekil 6: Yoğun kontrast tutulumu olan ve focal olarak pontomezensefalik bileşkede yerleşerek hidrosefaliye neden olan tümör (A). Transventriküler cerrahi rezeksiyon sonrası kontrast tutulumu izlenmiyor, hidrosefalik dilatasyon tamamen düzelmiş (B).

Servikomedüller Bileşke Tümörleri

Bu tümörlerin büyük bir kısmı üst servikal korddan kaynaklanır ve rostral olarak uzanım gösterirler (Şekil 9A, 9B)(10). Dekussasyo piramidalisi geçemezler ve sıklıkla IV.ventrikül içerisinde büyürler. Patolojileri; düşük dereceli astrositoma ya da ependimomadır (22). Klinik olarak; alt kranial sinir tutulumlarına bağlı yutma güçlüğü ve aspirasyon pnömonileri önemlidir. Yeterli beslenemeyen çocuklarda gelişme geriliği ortaya çıkar (17,25).

Cerrahi yaklaşımda, intramedüller spinal kord tümörlerinin teknikleri kullanılmalıdır (Şekil 9C, 9D). Medullanın kaudalinden

obekse kadar olan bölgenin anatomisi spinal kord ile benzerlik gösterir. Burada propriyoseptif çekirdekler orta hatta, dorsal olarak ve subpial seviyede yerleşmişlerdir. Lezyonların ekojenik karakterlerinden dolayı peroperatif USG kullanımı faydalıdır (31). Dorsal kolon ve çekirdeklerin nöromonitörizasyonu, spinal kord tümörlerinde olduğu şekilde yapılmalıdır. Uzun dönem iyi sonuçların alınabilmesi için rezeksiyon tam olmalıdır. Cerrahi alanda pulsasyon alınması üst servikal kordun incelendiğini ve medüller dokuya yaklaşıldığını ifade eder. Uzun dönem sonuçlar yüz güldürücüdür. Hastaların %10-20'sinde lokal rekürensler görülür. Bu olgularda tekrar cerrahi tedavi uygulanmalıdır (10).



Şekil 9: Servikomedüller bileşke tümörü. Kontrastlı sagittal T1 kesitte iyi sınırlanmış, homojen boya tutan kitle ve distalde hidromyelik kavite (A). Cerrahi sonrası total rezeksiyon (B). İntraoperatif görüntülerde; dura açıldıktan sonra üst servikal kord ve medulla şiş olarak görülüyor (C). Rezeksiyon sonrası (D).

■ BEYİN SAPI TÜMÖRLERİNDE AYIRICI TANILAR

Diffüz ve fokal beyin sapi lezyonlarının kapsamlı ayırıcı tanısı neredeyse tüm nörolojik hastalıkların spektrumunu kapsamaktadır (14,15). Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tümörün tanısını koymak zor olabilir. *Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)* ya da diğer *demyelinizan hastalıklar* nedeni ile oluşan tek, ödematöz lezyonların tümörden ayırt edilebilmesi için "Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) Traktografi" gibi farklı yöntemler kullanılmalıdır. *Behçet Hastalığı'*nda, beyin sapında diffüz tutulum gösteren non-spesifik inflamatuvar kitle izlenir. Klinik ve radyolojik bulgular tümörü taklit eder.

Beyin sapi çocuklarda *abseler* için nadir bir tutulum yeri olsa da özellikle yoğun ödem ile çevrelendiğinde tümörler ile benzerlik gösterirler. Ancak klinik bulgular farklı şekilde seyredir. Diffusion Weighted Imaging (DWI)/Apparent Diffusion Coefficient (ADC) haritalaması ile ayırıcı tanısı yapılabilir.

Disembrioplastik inklüzyon kistleri (nörenterik kistler, dermoid kistler) nadir olarak beyin sapında görülebilirler. Tipik olarak orta hatta yerleşirler ve oldukça yavaş büyürler. T1,T2 ya da FLAIR sekanslarındaki sinyallerde tümöral kistler ya da nekroz alanları ile farklılığı ortaya konur. Dermoidlerde yağ ve cilt ürünleri izlenirken nörenterik kistlerde mukus görülür. Dermal traktlar ve kistler her zaman IV.ventrikülün veya santral kanalın dorsalindedir.

Arteriovenöz malformasyonlardan sonra *kavernomalar* çocuklarda intraserebral kanamaların en sık ikinci nedenidir. Beyin sapi, bu yaş gruplarında kavernomaların yaygın görüldüğü alandır (12). Multiloküle yapısı, kan ile dolu görüntüsü ve kanadığında hemorajik patern izlenmesi ile malign beyin sapi gliomlarından ayırıcı tanısının yapılması kolaydır.

Son olarak da bazı *metabolik hastalıklar* beyin sapi tümörlerine benzerlik gösteren lezyonlara neden olurlar. Bunlar içerisinde, mitokondrial hastalıklar ve Alexander Hastalığı örnek gösterilebilir (19,34).

■ PROGNOZ

DIPG tanısı alan hastalarda günümüzde tüm tedavi modalitelerinin uygulanmasına rağmen prognoz konusunda bir ilerleme sağlanamamıştır. Tedavideki amaç hastanın yaşam süresinden ziyade yaşam kalitesini iyileştirmektir. Literatüre bakıldığında radyoterapi almış hastalarda yaşam süresinin 12-18 ay arasında olduğu ve son 50 yıldır bu sürenin denenen tüm yöntemlere rağmen değişmediği görülmüştür (27). Fokal beyin sapi tümörlerinde ise prognoz çok daha iyidir. Cerrahi sonrasında uygulanan radyoterapi ile birlikte medulla tümörleri de dahil olmak üzere 5 yıllık tümör kontrolü hastaların %90'ında sağlanmıştır (10).

■ AKILDA KALMASI GEREKENLER

1. Kısa öykü süresi, çoklu kranial sinir tutulumları ve MR'da diffüz beyin sapi infiltrasyonu izlenen olguların (DIPG) cerrahi endikasyonu yoktur.
2. DIPG olgularında radyoterapi ile birlikte ya da bağımsız olarak kemoterapi modaliteleri farklı şekillerde denemiş, ancak prognozda hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

3. Hidrosefali saptanan DIPG olgularında yaşam süresini ve kalitesini artırmak için anatomik koşullar uygunsa nöroendoskopik girişimler yapılmalı ya da ventriküloperitoneal şant takılmalıdır.
4. Fokal beyin sapi lezyonlarındaki sonuçlar cerrahi tecrübe ile doğrudan ilişkilidir.
5. IV. ventrikülün ependimal yüzeyi geçilerek yaklaşılabilir fokal lezyonlar için uygun koridor tümörün yüzeye en yakın bölgesidir. Sadece bayonet ile traksiyon yapılabilir.
6. Servikomedüller tümör cerrahisinde, obeksin üzerindeki lezyonlara IV. ventrikül tabanını aşmayan dorsal egzofitik tümör olarak yaklaşılmalıdır. Daha kaudaldeki bölgeye ise intramedüller spinal kord tümörü gibi yaklaşılmalı, myelotomi yapılmalı ve spinal kord monitörizasyonu uygulanmalıdır.
7. Fokal beyin sapi tümörlerinde mikroşirürji tek tedavi seçeneğidir. Eğer rekürrens izlenirse fokal radyoterapi genellikle uzun dönem tümör kontrolünü minimal morbidite ile sağlamaktadır.
8. Beyin sapi tümörlerinde MR'da ayırıcı tanılar her zaman göz önünde bulundurulmalı ve radyolojik görüntü ile klinik birlikte değerlendirilmelidir.
9. Fokal beyin sapi tümörlerinde cerrahi sonrası uygulanan radyoterapi ile birlikte 5 yıllık tümör kontrolü %90'dır.

■ KAYNAKLAR

1. Albright AL, Scwabassi RJ: Use of the cavitron ultrasonic surgical aspirator and evoked potentials for the treatment of thalamic and brainstem tumors in children. *Neurosurgery* 17: 564-568, 1985
2. Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, Gentet JC, Schneider P, Kalifa C, Mechinaud F, Chastagner P, De Lumley L, Sariban E, Plantaz D, Mosseri V, Bours D, Alapetite C, Zucker JM: Carboplatin before and radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumors: A study by Societé Francaise d'Oncologie Pédiatrique. *Eur J Cancer* 38: 815-819, 2002
3. Dunkel IJ, Garvin HJ Jr, Goldman S, Ettinger LJ, Kaplan AM, Cairo M, Li H, Boyett JM, Finlay JL: High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. *Children's Cancer Group. J Neurooncol* 37: 67-73, 1998
4. Dunkel IJ, Souweidane MM: Brainstem tumors. *Current Treatment Options in Neurology* 7: 315-321, 2005
5. Eisner W, Schmid UD, Reulen HJ, Reinhard O, Olteanu-Nerbe V, Gall C, Kothbauer K: The mapping and continuous monitoring of the intrinsic motor nuclei during brain stem surgery. *Neurosurgery* 37: 255-265, 1995
6. Epstein FJ, Farmer JP: Brainstem glioma growth patterns. *J Neurosurg* 78: 408-412, 1993
7. Epstein FJ, McCleary EL: Intrinsic brainstem tumors of childhood: Surgical indications. *J Neurosurg* 64: 11-15, 1986
8. Epstein FJ, Wisoff J: Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction. *J Neurosurg* 67: 483-487, 1987

9. Epstein FJ, Wisoff JH: Intrinsic brainstem tumors in childhood: Surgical indications. *J Neuro-Oncol* 6: 309-317, 1988
10. Farmer JP, McNeely PD, Freeman CR: Brainstem gliomas. Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds), *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, ikinci baskı, New York: Thieme, 2008:109-130
11. Farmer JP, Montes JL, Freeman CR, Meagher-Villemure K, Bond MC, O'Gorman AM: Brainstem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 34: 206-214, 2001
12. Giliberto G, Lanzino DJ, Diehn FE et al: Brainstem cavernous malformations: Anatomical, clinical and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 29: E9, 2010
13. Greenberg ML, Fisher PG, Freeman C, Korones DN, Bernstein M, Friedman H, Blaney S, Hershon L, Zhou T, Chen Z, Kretschmar C: Etoposide, vincristine, and cyclosporine A with standart dose radiation therapy in newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem gliomas: A pediatric oncology group phase I study. *Pediatr Blood Cancer* 45: 644-648, 2005
14. Guzmán-de-Villoria JA, Fernández-García P, Ferreiro-Argüelles C: Differential diagnosis of T2 hyperintense brainstem lesions. Part 1. Focal lesions. *Semin Ultrasound CT MRI* 31: 246-259, 2010
15. Guzmán-de-Villoria JA, Fernández-García P, Ferreiro-Argüelles C: Differential diagnosis of T2 hyperintense brainstem lesions. Part 2. Diffuse lesions. *Semin Ultrasound CT MRI* 31: 260-274, 2010
16. Jakacki RI, Jamison C, Mathews VP, Heilman DK, Dropcho E, Cornetta K, Macdonald DR, Williams DA: Dose-intensification of procarbazine, CCNU (lomustine), vincristine (PCV) with peripheral blood stem cell support in young patients with gliomas. *Med Pediatr Oncol* 31: 483-490, 1998
17. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D: Brainstem gliomas. *Childs Nerv Syst* 20: 143-153, 2004
18. Langmoen IA, Lundar T, Storm-Mathisen I, Lie SO, Hovind KH: Management of pediatric pontine gliomas. *Childs Nerv Syst* 7: 13-15, 1991
19. Lebre RM, de Lonlay P, Valayannopoulos V, Desguerre I, Dufier JL, Grévent D, Zilbovicius M, Tréguier C, Brunelle F, de Baracé C, Kaplan J, Espinase-Berrod MA, Sainte-Rose C, Puget S, Rotig A, Munnich A, Boddaert N: Mitochondrial ND5 mutations mimicking brainstem tectal glioma. *Neurology* 75: 93, 2010
20. Morota N, Deletis V, Epstein FJ, Kofler M, Abbott R, Lee M, Ruskin K: Brain stem mapping: Neurophysiological localization of motor nuclei on the floor of the fourth ventricle. *Neurosurgery* 37: 922-929, 1995
21. Özek MM, Yener U: Surgery of medulla oblongata tumors. Özek MM, Cinalli G, Maixner W, Sainte-Rose C (eds), *Posterior Fossa Tumors in Children*, birinci baskı, New York: Springer Verlag, 2015 (basımda)
22. Özek MM: Beyinsapı Tümörleri. Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek MM (ed), *Pediatric Nöroşirürji*, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2014:505-515
23. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Rorke LB, Kaplan AM, Albright AL, Selch MT, Finlay JL, Hammond GD, Wara WM: Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brainstem gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer* 72: 1414-1421, 1993
24. Packer RJ, Prados M, Phillips P, Nicholson HS, Boyett JM, Goldwein J, Rorke LB, Needle MN, Sutton L, Zimmerman RA, Fitz CR, Vezina LG, Etcubanas E, Wallenberg JC, Reaman G, Wara W: Treatment of children with newly diagnosed brainstem gliomas with intravenous recombinant beta-interferon and hyperfractionated radiation therapy. A Childrens Cancer Group Phase I/II Study. *Cancer* 77: 2150-2156, 1996
25. Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Becker L: The long term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brainstem gliomas. *J Neurosurg* 78: 859-863, 1993
26. Recinos PF, Sciubba DM, Jallo GI: Brainstem tumors: Where are we today? *Pediatr Neurosurg* 43: 192-201, 2007
27. Robinson NJ, Kieran MW: Diffuse intrinsic pontine glioma: A reassessment. *J Neurooncol* 119: 7-15, 2014
28. Salunke P, Sura S, Tewari MK, Gupta K, Khandelwal NK: An exophytic brain stem glioblastoma in an elderly presenting as a cerebellopontin angle syndrome. *Br J Neurosurg* 26(1): 96-98, 2012
29. Sandri A, Sardi A, Genitori L, Giordano F, Peretta P, Basso ME, Bertin D, Mastropiccola L, Todisco L, Mussa F, Forni M, Ricardi U, Cordero di Montezemolo L, Madon E: Diffuse and focal brain stem tumors in childhood: Prognostic factors and surgical outcome. Experience in a single institution. *Childs Nerv Syst* 22: 1127-1135, 2006
30. Struss C, Romstock J, Nimsy C, Fahlbusch R: Intraoperative identification of motor areas of the rhomboid fossa using direct stimulation. *J Neurosurg* 79: 393-399, 1993
31. Tanrikulu B, Singh G, Özek MM: Surgical approach to mesencephalic tumors. Özek MM, Cinalli G, Maixner W, Sainte-Rose C (eds), *Posterior Fossa Tumors in Children*, birinci baskı, New York: Springer Verlag, 2015 (basımda)
32. Teo C, Siu TL: Radical resection of focal brainstem gliomas: Is it worth doing? *Childs Nerv Syst* 24: 1307-1314, 2008
33. Ueoka DI, Nogueira J, Campos JC, Filho PM, Ferman S, Lima MA: Brainstem gliomas – Retrospective analysis of 86 patients. *J Neurol Sci* 281: 20-23, 2009
34. Van Poppel K, Broniscer A, Patay Z, Morris EB: Alexander disease: An important mimicker of focal brainstem glioma. *Pediatr Blood Cancer* 53: 1355-1356, 2009
35. Wang C, Zhang J, Liu A, Sun B, Zhao Y: Surgical treatment of primary midbrain gliomas. *Surg Neurol* 53: 41-51, 2000