



Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri Pediatric Intracerebral Tumors

Ersin Hacıyakupoğlu¹, Kadir Oktay², Semih Kıvanç Olguner² Mustafa Emre Saraç²,
Derviş Mansuri Yılmaz², Sebahattin Hacıyakupoğlu³

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Turkey

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

³Acbadem Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Adana, Turkey

ABSTRACT

Histopathology, appearance, biological behaviour, cytogenesis, molecular biology, physiology and effects on the brain development of the pediatric intracerebral tumors are completely different from the tumours in adults. In adults, glioblastoma multiforme and meningiomas are seen mostly, but in children pilocytic astrocytoma, medulloblastoma and germ cell tumours are more common. When pediatric intracerebral tumours are detected, families should be supported and the psychosocial trauma affecting the family should be reduced. As pediatric intracranial tumours are located mostly in the midline, neurological symptoms of them are quite faint. As cerebrospinal fluid paths are obstructed, increased intracranial pressure symptoms appear. Special anesthetic and surgical techniques should be performed for children. Stereotactic surgery, neuroendoscopy, functional and intraoperative magnetic resonance imaging and neuromonitoring could be used. Radiotherapy (in patients aged 3 and more years old), stereotactic radiosurgery, chemotherapy and gene therapies could be performed as the other treatment modalities.

Key words: Pediatric intracerebral tumors, stereotactic radiosurgery, alpha-phetoprotein, human chorionic gonadotropin, radiotherapy, chemotherapy.

ÖZET

Çocukluk çağı beyin tümörleri erişkinlerden histopatolojisi, görünümü, biyolojik davranışı, sitogenezi, moleküller biyolojisi, fizyolojisi ve beyin gelişiminin etkilenmesi yönünden oldukça farklıdır. Erişkinlerde glioblastoma multiforme ve menengioma sık görülürken, çocuklarda pilositik astrositoma, medulloblastoma ve germ hücreli tümörlere daha sık rastlanır. Çocukluk çağı tümörleri orta hatta



yerleştiklerinden nörolojik bulguları oldukça sılıktır. Ancak beyin omurilik sıvı yolları tıkanıklığında intrakranial basınç artışı bulguları ortaya çıkar. Çocuklar için özel anestezi ve cerrahi teknikler kullanılmalıdır. Operasyonda stereotaktik cerrahi, nöroendoskopi, fonksiyonel ve intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme ve nöromonitorizasyon kullanılır. Operasyon dışında radyoterapi (3 yaşından büyük çocuklarda), stereotaktik radyocerrahi, kemoterapi ve gen tedavileri uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler:Çocukluk çağı beyin tümörleri, stereotaktik radyocerrahi, alfa-fetoprotein, human koryonik gonotropin, radyoterapi, kemoterapi.

Giriş

Çocukluk çağı beyin tümörleri histopatoloji, görünüm, biyolojik davranış, sitogenez, moleküller biyoloji, fizyoloji ve beyin gelişiminin etkilenmesi yönlerinden erişkinlerdeki tümörlere göre oldukça farklıdır. Biyolojik davranışta yerleşim yerleri önemlidir. Örnek olarak; serebellar astrositoma serebral hemisferlerde yerleşen tümörlere göre daha iyi huylu bir tümördür. Çocukluk çağı tümörlerinde leptomeningeal depozitler dahil, tümörün tamamına yakınının çıkarılarak hastalığın kontrol altına alınması ile yaşamı uzatmak önemlidir. Tümör çıkartılırken önemli nörolojik defisit gelişmemeli, sekonder hidrosefali gelişmemeli, beyin omurilik sıvısının (BOS) yolları tıkalı ise açılarak BOS akışının düzenli olması sağlanmalıdır. Hidrosefali nedeniyle hastanın durumu kötü ise bu durum düzeltildikten sonra opere edilmelidir. Operasyondan sonra çocuğun ruhsal ve fiziksel gelişimi korunmalı, tedavide bu fonksiyonların takibi yapılmalıdır. Teşhiste değişiklik tanısal yöntemlere, tedavide birçok kombinasyona ihtiyaç vardır. Ayrıca çocuk ve ailesindeki psikososyal travmayı asgariye indirmekte oldukça önemlidir, ailevi problemler desteklenmelidir¹.

Epidemiyoloji

Erişkinde beyin tümörü insidansı 100 binde 16,5 iken çocuklarda bu oran 100 binde 4,5 kadardır. Bu tümörlerin %50'si malign karakterlidir ve 5 yıllık yaşam oranı %50'dir. Erişkin ve çocukta tümör yerleşimi ve histolojik dağılımı farklıdır. Çocukta tümör orta hatta yerleşmeye meyillidir, çoğu (%30-34) hipotalamus ve posterior fossada yerleşirken 2/3'ü serebrum, 1/4'ü serebellumda yerleşir. Çocukluk çağında en sık rastlanan tümörler embriyonel kaynaklıdır. Histolojisi pilositik astrositoma, medullablastoma (MB) ve germ hücreli tümörlerdir. Erişkinlerde glioblastoma multiforme (GBM) ve meningiomalar daha sık rastlanırken bu tümörler çocuklarda nadiren görülürler. Çocuklarda beyne metastaz oldukça azdır, en sık

olarak lösemi, lenfoma, osteojenik sarkom, rabdomyosarkom ve 15 yaşlarında sıklıkla germ hücreli tümörler metastaz yaparlar¹⁻⁴.

Genetik ve Çevresel Faktörler

Son yirmi yılda genetikteki gelişmeler tümör onkogenezi daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Buna bağlı olarak tümör sınıflaması ve tedavi protokolü değişikliğe uğramış ve genetik profiline göre prognostik faktörler önem kazanmıştır¹.

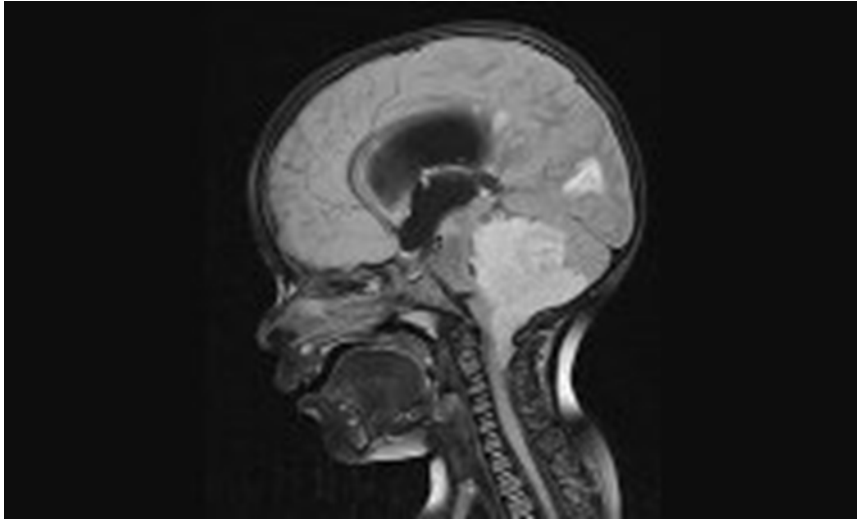
Gelişim ve farklılaşma, genlerle düzenlenip yönetilen biyolojik bir süreçtir. Bu süreç genetik değişimle bozulursa transforme hücreler ortaya çıkar. Bu hücreler kanserojenik etki ile proliferasyon, invazyon, anjiogenez ve metastaza neden olurlar. Bu hücrelerde adhezyon ve kokezyon azlığı bulunur, buldukları yeri tanımazlar, herhangi bir yere tutunma ihtiyaçları yoktur ve tümör yapmaya meyillidirler. DNA'da 17. kromozomda bulunan P53 geni DNA harabiyetini tanır, modifiye eder ve tamir işlemini başlatır. Tamir başarılı ise hücrede bölünme döngüsü devam eder, başarılı değilse hücre apoptozis diye adlandırılan ölüm programına ayrılır. Bu işlemler için yeterli zaman yoksa hücre bölünerek hata iki katına çıkar ve tümöral oluşumun temeli atılır⁵⁻⁶.

Yüksek evreli astrositoma: Genetikteki ilerlemelere rağmen çocuklarda yüksek evreli astrositomların moleküler patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yüksek evreli astrositoma çocuklarda nadirdir. Erişkin astrositomada genetik olarak P53 kaybı, PTEN, P14, ARF ve epidermal büyüme faktörü reseptöründe (EGFR) mutasyon mevcuttur. Bu değişiklikler çocukluk döneminde nadiren görülür, buna karşılık çocukluk çağı yüksek evreli astrositomalarda 1q, 8q, 16p, 17q, 17p, 19p, 19q ve 22. kromozomlarda kayıplar mevcuttur. Ayrıca 1q'de mutasyon varsa yaşam kısa olmaktadır. Erişkin GBM'sinde EGFR artışı %40, anaplastik astrositomada %15 civarında iken bu artış pediatrik yüksek evreli astrositomalarda görülmez. Tümör süpresyon geni olan ve 17p kromozomunda yer alan P53 ve PTEN'de erişkin GBM'sinde yüksek sıklıkta mutasyon bulunmaktadır. Çocukluk çağında GBM nadiren görülür ve görüldüğünde prognoz oldukça kötüdür⁷.

Düşük evreli ve pilositik astrositoma: Çocukluk çağı düşük dereceli astrositoma ve pilositik astrositomanın çoğunda genetik anormallığe rastlanmamış, normal karyotip görülmüştür. Özellikle nörofibromatozis tip I (NF 1) ile birlikte görülen ve orta hatta yerleşen optik gliom ve hipotalamik pilositik astrositomada 17. kromozomda heterozigosite kaybı

(LOH) görülmüştür. Ancak bütün olgularda tespit edilememektedir. NF 1 ile P53 geninin mutasyonu ile tümör supresyon gen ekspresyon kaybı sporadik olgularda görülmektedir. Bunun sonucu aşırı hücresel proliferasyon meydana gelerek pilostik astrositoma gelişir. Pilostik astrositomada P16 ve CDK4'e karşı immunoreaktivite pozitifdir. Bu PRb/siklin, D1/p16 genetik yolunda anomaliyi gösterir. PTEN mutasyonuna düşük evreli tümörlerde oldukça nadir rastlanır.

Ependimoma: NF 2 ile birlikte 22. kromozomda mutasyon tespit edilmiştir. Pediatrik ependimoma erişkinden farklı genetik yapıya sahiptir. %50 oranında 17. kromozomda monozomi görülür, 1q kazanımı da oldukça sık görülen mutasyondur ve kötü prognozla birlikte izlenir. Supratentorial, infratentorial ve intraspinal ependimomalar değişik genetik yapıya sahiptirler ve kök hücre, progenitör hücre ve radial glial hücre popülasyonundan gelişirler. Supratentorial olanlarda CDK4 ve notch sinyal yolu, infratentorial olanlarda 1Fg-1 ve Home-box (Hox) geni, spinal tümörlerde 1D geni ve aquaporin over-ekspresyonu mevcuttur. (Şekil 1)



Şekil 1. Sagittal kesit manyetik rezonans görüntüleme infratentorial yerleşimli ependimoma görüntüsü

Atipik teratoid rabdoid tümör: N1/KSNF-S tümör supresör geninin lokalize olduğu 22q, 11,2'nin uzun kolunda delesyon mevcuttur.

Medulloblastoma (MB): Genetik çalışmalar supratentorial serebral primitif nöroektodermal tümör (cPNET) ile medulloblastomanın moleküler yapılarının farklı olduğunu ortaya koymuştur. EGF sentezi sağlayan ERBB geni ekspresyonu medulloblastomada oldukça fazladır. Bu familyada 4 üye mevcuttur. ERBB₂₋₄ over-ekspresyonu metastaz için önemlidir ve MB'da kötü prognozu gösterir. Platelet derive büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ve RAS/MAPK sinyal yolunun ters yönlü aktivasyonu (MAP₂K₁, MAP₂K₂, MAPK₁) MB'da metastaz için potansiyel risk taşımaktadır. MB'da %25-35 oranında 17p-17q delesyonu görülür ki bu da kötü prognozu işaret eder^{1,3,5-10}. (şekil 2)

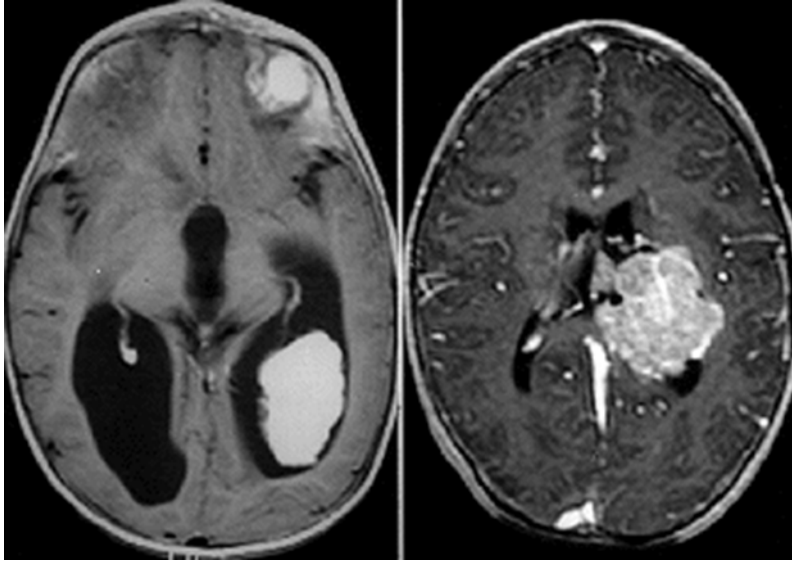


şekil 2. Aksiyal kesit manyetik rezonans görüntülemeye posterior fossa yerleşimli medulloblastoma görüntüsü

Tümör Oluşumuna Yardımcı Çevresel Faktörler

Özellikle virüsler olmak üzere enfeksiyon ajanları kanser riskini arttırrırlar. Onko virüsler ensefalopati, demyelinizasyon ve astrositoma neden olurlar. DNA virüslerinden adenovirüs,

papova virüsü, epstein barr virüsü tümöral oluşuma neden olurlar. Adeno sv 40 virüsü; sarkom ve MB, adeno Tip 12 virüsü; primitif nöroektodermal tümör, MB ve retinoblastom, epstein barr virüsü ise lenfomaya neden olurlar. Virüsler çevre dokulara protein transferine, DNA'da tümör süpresör genin inaktivasyonuna ve hücre proliferasyonuna neden olurlar. Polyoma virüsü ise bu etkilerle MB, menengioma ve ependimomaya sebep olabilir. Radyasyon da beyin tümörü riskini artırır, NF'li çocuklarda bu risk daha da artmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) çekiminde alındığı gibi düşük dozda radyasyonlar genetik değişikliklerle sekonder malignitelere sebep olabilirler. Radyasyona bağlı tümör süpresör genin down regülasyonuna bağlı meydana geldiği düşünülmektedir.



Şekil 3. Kontrastlı aksiyal kesit manyetik rezonans görüntülemeye koroid pleksus papillomu görünümü

Son yıllarda cep telefonu ile yapılan çalışmalarda çocuklar için potansiyel veriler elde edilmezken erişkinlerde tümör gelişimi için risk teşkil ettiği gösterilmiştir. Enteresan olarak MB için mevsimsel değişikliklerden etkileşim bildirilmiştir. Sonbaharda özellikle Ekim ayında doğan çocuklarda MB riski artmaktadır. Bu muhtemelen enfeksiyon riskindeki artışa bağlıdır. Kimyasal maddelere bağlı olarak da DNA'da bozulma ve tümöral oluşumlar bildirilmiştir.

Petrokimya, lastik endüstrisi, aromatik hidrokarbonlar, eter, vinil klorid, arigo artil, nitrozüre, triazem, hidrazin bu kimyasal ürünlerin bazılarıdır. Bunlardan başka hormonlar (özellikle progesteron menenjiom oluşumu ve büyümesini etkiler), mikrodalga, alkol, sigara ve travmalar tümöre sebep olmaktadır^{1,3-10}.

Klinik Bulgu ve Belirtiler

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin çoğu orta hatta yerleştiklerinden nörolojik bulguları oldukça sılıktır. Bu nedenle lezyon belirli boyutlara ulaşmadan tanı konulması güçtür. İlk önemli bulgu tümöre ait primer ve sekonder serebrospinal sıvı yolları tıkanıklığına bağlı intrakranial basınç artım bulgularıdır. Koroid pleksus papillomlarında aşırı BOS yapımına bağlı olarak da primer hidrosefali meydana gelebilir^{11,12}. (Şekil 3)

Tümör yerleşim yerine bağlı fokal nörolojik bulgu, epilepsi, düşünce ve davranış bozukluğu görülür. En sık rastlanan bulgu baş ağrısı, bulantı ve kusmadır. Ancak bunlara bile %30-40 oranında rastlanır. 7 yaşındaki çocuklarda en sık %40 oranında baş ağrısı görülür. Bu bulgu 15 yaşında %75'e çıkar. Çocukluk çağında benign(selim) sebeplere bağlı %20 olguda kronik baş ağrısı olduğunu da unutmamak gerekir. Baş ağrısı beyin tümörlerinde 5 yaşından küçük çocukta %18, 6-10 yaşında %52, 11-20 yaşında %68 oranında ilk bulgu olarak ortaya çıkar. Bu çocukların %50'sinde kusma, bulantı, görme bozukluğu, kol ve bacakta parezi, kafa çifti felci, konuşma bozukluğu gibi nörolojik bulgular mevcuttur. Bu nedenle genç çocukların ilk muayenelerinde tümör kolaylıkla atlanır.

Serebral ve serebellar nöbetler, beyin sapı basılarına bağlı yürüme bozukluğu, görme kaybı, okul performansında azalma, erken intrakranial basınç artışı ve şuur bozukluğu olduğunda tümör akut fazda fark edilir. Semptomlar bazen aralıklı ortaya çıkar ve kaybolur. Genellikle ilk semptom ve tanı arasında 2 aylık süre mevcuttur. Semptomun başlaması ile teşhis arasındaki süre düşük evreli tümörlerde uzun, yüksek evreli tümörlerde kısa sürelidir. Özellikle infantlarda baş çevresi mutlaka ölçülüp kaydedilmelidir.

Görme bozukluğunu çocuk fark edemez. Görme keskinliği, yapılabirise görme alanı not edilmelidir. Herniasyonda pupil dilate olur, görme yolları etkilendiğinden ışığa reaksiyon tembelleşir. İntrakranial tümörlü çocukların sadece %20 sinde papil ödemi görülür. Duyuma titizlikle kontrol edilir, gelişme geriliği olup olmadığına bakılır. Epilepsi, nörolojik tablo, genel medikal problemlerde gelişimsel ve davranış bozukluğunda çocuk doktoru, çocuk nöroloğu,

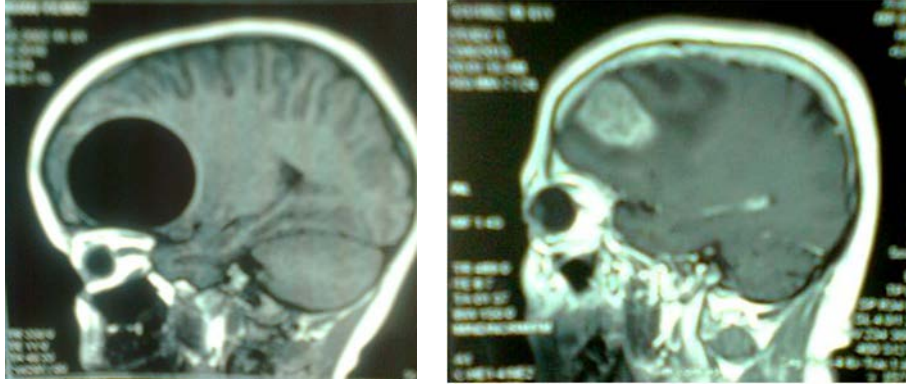
çocuk psikiyatristi ve ailesinden yardım alınmalıdır. 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda nöropsikolojik testler yapılmalıdır. Preoperatif endokrin veya büyüme bozukluğu tespit edilirse endokrinoloji departmanından da yardım istenir ve ameliyat sonu replasman tedavisi yapılır. Kraniofarenjomada hastanın beslenme, elektrolit ve mayi dengesi yakın takip edilmelidir^{1,3,4,11-13}.

Tanı

Yeni gelişen nörolojik defisit varlığında, anormal oftalmolojik bulguda, motor, duyuşal ve kranial sinir lezyonlarında görüntüleme teknikleri uygulanmalıdır. Posterior fossa ve kraniovertebral bölge lezyonlarında tortikolis olabilir. Bu nedenle tortikolisi açıklayıcı sebep yoksa ayrıntılı görüntüleme yapılmalıdır. Yeni başlangıçlı epilepsilerde kortikal displazi, travma, metabolik hastalık ekarte edilememişse manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmalıdır. Nöbetten sonra fokal defisit gelişip birkaç saat boyunca sürerse (Todd's perezisi) ve status epileptikusta acil MRG çekilmelidir. Epilepsi elektro-ensefalografi (EEG) veya video EEG monitörü ile takip edilir. Başta fokal olmak üzere bütün epilepsilerde kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmalıdır. Bu görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT)'den daha üstündür. Tümörün kesin hudutlarını, yerleşimini, tümörün beyin sapı, ventriküler sistem ve diğer öneme haiz yapılarla ilişkisini gösterir ve cerrahi planlamada yardımcı olur.

Beyaz cevherde, traktusları etkileyen lezyonlarda difüzyon tensor görüntüleme (DTI) yapılarak motor ve sensorial korteksin bağlantı yolları gösterilir ve ameliyatta korunmaları için kolaylık sağlar. Kolay bulunması ve kısa sürede yapılması nedeniyle acil durumlarda beyin BT çekilebilir. Bu kemiği göstermede, kafa kadesini invaze eden tümörlerde ve yeni kanamaları tespitinde MRG'den daha üstündür. Fakat bu hastalıklar çocuklarda nadir görülür. Gerektiğinde MRG çekimi için anestezi verilebilir. Marker, navigasyon ve stereotaksi planlanıyorsa başına kask yerleştirilir.

Fontaneli açık çocuklarda buradan transfontanel USG yapılabilir. Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG, intrakranial kitlenin karakterini ayırmada yardımcı olabilir. (Şekil 4 A-B) MRG ve MR spektroskopisi tekrarlayan tümör ve radyasyon nekrozunun veya skatrisin ayırımında önemlidir. Kemik sintigrafisi aktivitenin artmış olduğu alanları gösterir, bu yolla sarkom ve osteosarkom net olarak görülebilir. PET scan tümör metabolizmasının, SPECT ise scan artmış uptake tespitinde önemli teşhis yöntemleridir¹⁴⁻¹⁸.



Şekil 4 A-B. Kitlenin histolojik yapısı MRG ile tayin edilebilir; Sagittal kesit manyetik rezonans görüntüleme: A) Kist hidatik, B) GBM

Metastaz yapma ihtimali olan germ hücreli, epandimoma ve MB gibi tümörlerde ameliyattan önce ve sonra kranial MRG yanında spinal MRG de yapılmalıdır, yoksa ameliyat sonrası dönemde ameliyat esnasında spinal kanala yayılmış olan kan yanlılıkla metastaz sanılabilir.

Görüntüleme dışı tümör tanı yöntemleri: Germ hücreli tümörlerde alfa-fetoprotein, beta human koryonik gonadotropin ve plasental alkalın fosfataza serum ve BOS'da bakılmalıdır¹⁹.

Tedavi

Çocuk, küçük erişkin değildir, özel cerrahi ve anestezi tetkikleri gerekir. Hava yolu, kan volümü, yüzeysel alanın ağırlığa oranı, intravenöz mayi rejimi ve ilaç metabolizması farklıdır. Sağlı deri, kafatası ince ve deri naziktir. Çocuklar hipotermi, hipovolemi ve anemiye kolayca girebilirler. Bu nedenle operasyonda dokuya nazikçe yaklaşılmalı, kan kaybı minimize edilmeli, hemostatik teknikler kullanılmalıdır. Sulkuslar ve sylvian fissur iyi gelişmemiştir, planlı diseksiyon ve cerrahi koridor açmaya müsait değildirler.

Posterior fossada tümörü ve obstrüktif hidrosefalisi bulunan çocuk düşükün durumdadır. Bu nedenle cerrah ameliyatı geciktirmeye meyillidir. Ancak sadece ameliyatla bozuk şuur ve hidrosefali düzelir, onun için acil ameliyatı yapmak önemlidir. Steroid ameliyat için biraz zaman kazandırabilir. Peritümöral ödem varsa çözmek için deksametazon kullanılır. Ventriküler drenaj posterior fossa tümörleri için tehlikeli olabilir, yukarı herniasyonla posterior

serebral arter tentoryumda sıkışır, körlük ve mortalite olabilir. Beyin sapında kanama görülebilir, bu tip herniasyon, posterior fossa tümörüne bağlı hidrosefalili hastaların 1/3'ünde görülür. Çok düşük hastada kontrollü ventriküler drenaj, alternatifi olarak üçüncü ventrikülostomi yapılabilir veya ventrikülo-peritoneal şant takılabilir, bilahare tümör rezeke edilmelidir, çünkü tümörün kendisi direk beyin sapına basıyor olabilir.

İntrakranial basınç artışına bağlı hastada kusma mevcutsa elektrolit bozukluğu da gelişebilir. Bu durum hastayı daha da kötüleştirir, ventriküler drenaj bunlarda düzelleme sağlar. Pineal bölge tümörlerinde üçüncü ventrikülostomi çok daha iyi netice verir. Endoskopl ventriküle girildiğinde biyopsi de alınabilir. Çocukluk döneminde düşük evreli tümörün, yüksek gradeliye dönmesi oldukça nadirdir. Bu nedenle infant ve çocuklarda düşük evreli tümörler takip edilir, nöbetleri oluyorsa antiepileptik tedavi verilir^{1,12,20}.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin ana gayesi leptomeningeal depozitler dahil nörolojik defisit olmaksızın gross total rezeksiyondur. Maksimal rezeksiyon, minimal morbidite için intraoperatif navigasyon yapılmalıdır. Rezeksiyon tümör tiplerine göre modifiye edilir. Örneğin germ hücreli tümörler adjuvan terapiye hassastır. Bu nedenle hastayı riske etmeye gerek yoktur. Hastadan lomber ponksiyonla BOS alınarak tümör markerlerine bakılır, bu bölgeye kaçan tümör parçacıkları görülür. Ventriküler BOS'ta bunlara rastlanamayabilir.

Operasyonu yapacak cerrah deneyimli ve çok yönlü olmalıdır. Çocukluk çağı tümörlerinin çoğu kafa kaidesi ve bazal sisternaları tuttuğundan erişkinlerdeki kafa kaidesi cerrahi prensipleri uygulanır. Cerrahi girişimdeki amaç maksimum ekspoju, minimal beyin rezeksiyonu ile tümöre ulaşmaktır. Kafa kaidesini kordoma, sarkoma ve menengioma çok tutar. Sellar parasellar tümörlerde transsfenoidal yol kullanılabilir, intraventricüler kraniofarenjioma veya suprasellar uzantılarda transkraniyal yol tercih edilmelidir.

Ameliyat pozisyonu: Yerleşim yerine göre, tümör cerrahın elleri ile kolaylıkla ulaşabileceği seviyede olmalıdır. Posterior fossa tümörlerinde oturur pozisyonda operasyon yapılabilir, çok iyi ekspoju olur, mikroskop iyi gösterir. Hemoraji ve beyin şişmesi minimal olur, cerrahın elleri ameliyat sırasında yukarıda olduğundan yorulur, ayrıca kardiovasküler instabilite meydana gelebilir, postural hipotansiyon gelişir. Pnömosefali, intraserebral hematoma ve serebral hipoperfüzyon meydana gelebilir. Hava embolisini önlemek için dizler bükülür, koltuk altına

basınç uygulayabilen gömlek giydirilir, hasta hidrate edilir, otururken 3 noktadan kafatası çivilenerek sabitleme yapılır. Çivili başlıkla sabitleme 18 aydan önce yapılmaz çökme kırığı ve BOS kaçağı olabilir. Bu yaşlarda at nalı sistemi ile başın sabitlenmesi tavsiye edilir. 18 ay ile 5 yaş arasında dikkatlice çivileme yapılabilir. Ancak bu pozisyonda hava embolisi riski vardır ve çocukta bu durum daha ağır seyreder. Vermis, beyin sapı ve pineal tümörlerde insizyon posterior fossadan supratentorial bölgeye kadar uzatılır. Posterior fossa tümörleri prone pozisyonunda da yapılabilir. 4 yaş altındaki çocuklarda oturur pozisyon tercih edilmez.

Nöroanestezi: Nabız takibi için arterial monitorizasyon, idrar takibi için mesaneye foley sonda uygulanır. Prone pozisyonunda ameliyat edilecekse at nalı başlık gerekir, boyuna aşırı fleksiyon verilmemelidir. Çenenin göğse değmemesi gerekir, başının iki tarafına havlu konular, göze antibiyotikli pomad uygulanır, göz kapağı kapatılır ve pedle korunur. Bası yerleri kontrol edilir, çocuğun oturağına silikon bar konmalıdır. Prone pozisyonunda endotrakeal tüpte katlanma meydana gelebilir, dikkat etmek gerekir. Havalandırmada problem olursa nazal entübasyon daha iyi netice verir, endotrakeal tüp biraz fazla ilerletilirse sağ bronşa girer, kontrol edilmelidir. Profilaktik olarak vankomisin veya seftriakson verilir, I.V. steroid, supratentorial tümörlerde antikonvülzan verilir. Posterior fossa tümöründe buna gerek yoktur, ödem varsa 0,25-0,8 g/kg mannitol uygulanır. Hasta oturuyorsa prekordial doppler ve CO₂ monitörü takılır. Çocuklar çabuk hipotermiye girdiklerinden üzerleri açık bırakılmamalıdır^{1,12,20-22}.

Yardımcı Teknikler

Son yıllarda tümör ameliyatlarında morbidite ve mortaliteyi azaltmada çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

Stereotaksi: Operasyon giriş noktasını, yolunu ve tümörün yerini belirlemede yardımcı olur. Operasyon yapılmasa bile biyopsi alınabilir²³. Tümör yerini belirlemede diğer bir yararlı yöntem navigasyondur.

Nöroendoskopi: Ventrikül ve ventrikülle ilişkili ameliyatlarda BOS ile ilgili işlemlerde, üçüncü ventrikülostomi ve pellusidotomide kullanılabilir. Ventriküldeki tümör çıkartılır veya biyopsi alınabilir²⁴.

Fonksiyonel MRG (fMRG): 5 yaş yukarıdaki çocuklar konuşturularak uygulanan bu MRG'de dominant hemisferdeki konuşma merkezi bulunur. Sensorimotor merkezler belirlenir, tümör çıkarılırken bu merkezlere zarar verilmez²⁵.

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI): Sensorial ve piramidal traktus gibi beyaz cevherdeki ana yolları gösterir, navigasyon uygulanır. İntraaksiyel tümör alınırken afferent ve efferent yollar zedelenmez, beyin sapı tümörlerinde traktus belirlemede yardımcı olur¹⁶.

Elektro-Fizyolojik Monitör: Motor evoked potansiyel (MEP), Somato sensorial evoked potansiyel (SSEP), Beyin sapı auditor evoked potansiyel (BSEP), kortikal ve kranial sinir uyarıları, motor ve sensorial traktusların etkilenip etkilenmediğini görmek için uygulanır. Bu traktusların etkilendiğinde erken uyarı sinyalleri alınarak maksimum güvenlikte maksimum tümör rezeksiyonu uygulanır. Kranial sinir nükleus stimülasyonu, beyin sapı tümörü operasyonlarını yapmamızı kolaylaştırır. Bu genellikle dördüncü ventrikül tabanında fonksiyonel koridoru gösterir. Kortikal haritalar motor, sensorial, motor konuşma ve sensorial konuşma merkezlerine yakın tümör ameliyatlarını daha emniyetli yapmamızı sağlarlar. 8 yaşından küçük çocuklarda kortikal haritalanma uyanıkken yapılabilir, ama bu çocuk için kötü bir deneyim olur. Kortekste epileptik odak veya glial tümörler varsa, ayrıca korteksin 1cm içine giren kortikal elektrotlar kullanarak ikinci bir harita yapılmalıdır²⁵.

İntraoperatif MRG: T1, T2, flair, kontrastlı ve kontrastsız çeşitli sekanslarda çekim uygulanır. Flair tümörün bağıladığı kontrastı iyice belirleyip rezidü veya tekrarlayan tümörü gösterir. Preoperatif görüntüler için rekonstrüksiyon yapılabilir. Anatomik oryantasyon çok daha etkili olur ve düşük evreli tümörlerin rezeksiyonunda oldukça faydalıdır^{26,27}.

Ameliyat Sonrası Bakım

Ameliyat büyüklüğüne göre nörointensif yoğun bakım ünitesinde rutin bakım yapılmalıdır. Endokrin hormon bozukluğu varsa pediatrik endokrinolog tarafından takip edilmelidir. Epilepsi olursa çocuk nörologları devreye girer. Ağrı için yeterli analjezik yapılır. Genç çocuklarda opiyat infüzyonu dikkatli biçimde yapılmalıdır. Posterior fossa tümör operasyonlarından sonra serebellar semptomlar, mutizm, motor ve sensorial nörolojik defisitler, kranial sinir defektleri görülebilir. İlaç tedavisi yanında rehabilitasyon ve ailelerini bilinçlendirip desteklemek gerekir. Rezidü veya tekrarlayan tümör tespiti ve ayrımı için ameliyattan sonra en az 24 saat beklenmesi gerekir. Bu dönemde travmaya maruz kalmış dokunun kontrast tutması küçük miktarda rezidü tümör tespitini zorlaştırır. 72 saatte tespit çok daha iyi yapılır. Tümörün metastaz ihtimali varsa spinal MRG çekilir. Preoperatif bu bölgenin MRG çekilmemişse posterior fossa operasyonunda spinal kanala kaçan kan metastaz zannedilebilir ve patolojiyi birkaç gün kapatabilir. Rezidü tümörlerde tekrar operasyon gerekebilir. Hastada şant varsa bununla da metastaz olabilir. Çocukluk çağı düşük evreli

gliomları anaplastik görünüm verebilir, bu nedenle pediatrik nöropatoloğun dikkatli olması gerekir. Çocukluk çağında görülen desmoplastik glioblastoma, pleomorfik ksantoastrositoma, atipik teratoid/rabdoid tümör yanlışlıkla glioblastoma multiforme (GBM) ve primitif nöroektodermal tümör (PNET) olarak saptanabilir. Tümörleri ayırt etmek için markerler, immunositokimyasal yöntemler, proliferasyon derecesi ve sitogenetik analizleri yapılmalıdır^{1,12,20-22,26}.

Adjuvan Tedavi

Spesifik tümör tipine göre ameliyat yapılır. Ependimoma, düşük evreli glioma, pilostik astrositoma, grade III astrositoma, koroid pleksus papilloması, pituitar adenoma ve çocukluk menenjiomasında radikal cerrahi yapmak gerekir. Bazı tümörler beyin önemli yapılarını invaze eder. Bu nedenle beyin sapı, optik yol, hipotalamus tümörlerinde total rezeksiyon yapılmaz. Morbidite ve mortalite artar.

Gros total rezeksiyon yapılsa bile bazı tümörler yüksek tekrarlama sıklığına sahiptir. GBM, medulloblastoma, ependimoma ve germ hücreli tümörler rekürrens veya seeding metastaz yaparlar. Bazı tümörler adjuvan tedaviye hassastırlar. Örneğin; germ hücreli tümörler radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) oldukça hassastırlar. Bunlar orta hat tümörleridir, suprasellar alanda veya pineal bölgede bulunurlar, hastayı riske edip radikal olarak tümörün çıkartılması gerekmez. Biyopsi veya kısmi rezeksiyondan sonra adjuvan tedavi ile ortadan kaldırılabirler.

Serum veya BOS'ta belirteçleri olan alfa-fetoprotein, beta human koryonik gonadotropin ve plasental alkalin fosfataza bakıldığında; müspet çıkarsa biyopsiye bile gerek kalmadan tedaviye başlanabilir. Eğer obstrüktif hidrosefali yapmışsa endoskopik üçüncü ventrikülostomi yapılırken biyopsi alınabilir. Diğer bir örnek kraniofarenjiomadır. Bu benign tümör suprasellar bölgeye yerleşir, çoğu üçüncü ventrikül içine girer. Daha önceleri gros total rezeksiyon yapılırken, nörokognitif, hormonal bozukluk veya hipotalamik bölgelerde travma meydana gelirdi. Cerrahinin morbidite ve mortalite oranları %90'lara varırdı. Günümüzde ise maksimum rezeksiyon ana gayemizdir. Ancak adjuvan rejim agresif cerrahiden daha az zararlı olduğundan morbiditeye meydan vermeyecek rezeksiyon yapılmalıdır. Lezyon kavitesine bleomisin, interferon ve intratümöral radium çubuğu yerleştirilerek uygulanan brakiterapiler ile iyi neticeler elde edilebilmektedir^{1,3,12,13}.

Radyoterapi (RT)

Çocukluk çağı tümörlerinde kemoterapi kanser hücrelerini tamamen yok edemeyeceğinden radyoterapinin önemi fazladır, ancak uzun süreli komplikasyonları çoktur. Gelişimini tamamlamamış beyinde özellikle beyaz cevher gelişimi zarar görebilir. Bunun dışında nöroendokrinopati, retinopati, vaskülopati (sekonder moyamoya dahil), miyelopati gibi patolojiler mikrovasküler hasara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sekonder kavernoöz anjioma gelişebilir. RT'ye bağlı menengioma, düşük ve yüksek evreli glioma, tiroid karsinoması gibi sekonder tümörler gelişebilir. Bu tip tümörler genetik değişiklik sonucu RT'den yıllar sonra ortaya çıkabilir. Çocuklarda RT'den sonra nörofibromatozis, bazal hücreli karsinoma sıklıkla görülür. 3 yaşından küçük çocuğa RT verilmez çünkü kognitif ve nöroendokrin bozukluklar ile beyinde gelişme geriliği ortaya çıkar. Fakat komplikasyonları asgariye indiren yeni RT tetkikleri üzerinden çalışmalar yapılmaktadır²⁸⁻³⁰.

Stereotaktik Radyocerrahi (SRS)

Sınırları kesin olan alana yüksek dozda radyasyon tatbikidir. Radyasyon küçük dozlarda, çoğul alanlardan ve çoğul açılardan verilir. Bu stereotaktik hedef önceden belirlenmiştir. Baş çivilerle sabitlenir, doz hedefini dışına taşmaz ve çevre doku zarar görmez. Beyin sapı, kranial sinir, hipotalamus gibi özel bölgelere zarar vermeden tümör tahrip edilir, ancak tümör 2,5-3 cm den büyük boyutta olmamalıdır²⁸⁻³⁰.

3 tip SRS vardır;

Gamma Knife (Radio-Surgery): 201 kobalt kaynağından çıkan foton enerji emisyon esasına dayanır.

Linear Acceleratör (LINAC): Yüksek X-ray enerjisi ile ağır metalden hızlandırılmış elektron çıkartılması ile uygulanır.

Proton Beam Surgery: Direk protonun yayılmasından elde edilen enerjidir, bu beyin yüzeyindeki büyük lezyonlarda etkilidir.

Fraksiyonel Stereotaktik Radyocerrahi: Total doz birkaç gün içerisinde birkaç fraksiyonda verilir, etraf dokuya zarar verme riski azalır.

Şiddeti ayarlanmış RT: Tümöre total doz değişik alanlardan multipl olarak lineer akseleratörden verilir.

Kemoterapi (KT)

Çocukluk çağı beyin tümörleri için adjuvan kemoterapi (KT) protokolleri vardır. RT küçük çocuklarda kognitif ve endokrin bozukluklar yaptığından RT dozu düşük tutularak KT uygulanır.

Medulloblastoma: MB'da krano-spinal radyasyon dozu 23,4 GY olarak belirlenmiştir. Buna ilaveten radyasyon esnasında düşük doz vinkristin verilir. RT tamamlandıktan sonra lomostin, sisplatin ve vinkristin verilerek tedavi tamamlanır. Bu tedavi ile hastaların %86'sı ortalama 3 yıl yaşamaktadır. Düşük doz radyasyon ve etkili KT kombinasyonu tek başına RT'den daha iyi netice vermektedir. RT'den 3 yıl sonra 8,5 yaşından küçük çocuklarda IQ skoru azalabilmektedir. 39 GY krano-spinal RT verilenlerde durumun 23,4 GY RT'ye göre daha kötü durumda olduğu gösterilmiştir. MB'da maksimum cerrahi rezeksiyondan sonra 6 hafta süre ile primer tümör yatağı ve 2 cm etrafına 36 GY dozda krano-spinal RT uygulanmış ve bu süre içinde siklofosamid ile bazal dozda KT yapılmış ve hemopoetik kök hücre desteğinde bulunulmuştur, bu hastaların %70'i beş yıl bağımsız yaşamıştır^{29,30,31}.

Yüksek Dereceli Glioma: Erişkindeki KT protokolü ile tedavi edilir. Standart olarak erişkinde GBM'de RT'yi takiben 6 ay temozolamid verilir. Çocukluk çağı GBM'de de RT ve temozolamid ile tedavi edildiğinde hastaların %43'ü 1-2 yıl bağımsız yaşamaktadır, aynı tedavi ile anaplastik astrositomlarda daha iyi netice alınmıştır ve %63 oranında 1-2 yıllık bağımsız yaşam sağlanmıştır.

Düşük evreli glioma: Gros total rezeksiyondan sonra uzun süre bağımsız yaşam %95 oranında gerçekleşir. % 33-67 oranında progresyon görülür. Çocuklarda optik yol ve hipotalamik astrositoma dışında cerrahi tedavi tercih edilir. Bu bölge tümörlerinde adjuvan KT ile cevap alınmazsa cerrahi tedaviye başvurulur. Cerrahi tedavide amaç büyük egzofitik kitlenin azaltılması, hidrosefalinin tedavisi ve adjuvan terapiye cevap alınacak hale getirilmesidir. Çocuklarda progresif düşük evreli gliomlarda carboplatin ve vinkristin tedavisi ile çok iyi sonuçlar alınmaktadır^{11,12,14,31}.

Germ hücreli tümörler: Germ hücreli tümörler oldukça RT hassastırlar. %90'ında sadece RT ile 5 yıl yaşam sağlanır, kemoterapiye de iyi cevap verirler. Sadece KT %84 oranında iyileşme sağlar. Kemoterapide en çok kullanılan ajanlar siklofosamid, etoposid ve carboplatindir. Kemoterapi genellikle düşük doz RT ile birlikte kullanılır¹⁹.

Nongerminomatöz germ hücreli tümörler: Pür germinomlardan daha az RT hassastırlar. RT uygulananların %30-50'si beş yıl yaşar, KT ile kombine edilmiş RT ile bu oranlar %65-75'e ulaşmaktadır¹⁹.

Diğer tümörler: Yüksek evreli gliomlarda ve MB'da KT'nin etkin olmasına karşılık epandimoma, diffüz pontin glioma ve atipik teratoid / rabdoid tümörlerde etkisi oldukça kısıtlıdır. Yeni kemoterapik ilaçlardan rapamisin ve deriveleri (RAD001) subependimal dev hücreli astrositomada denenmiş ve iyi neticeler elde edilmiştir. CCNU, BCNU, prokarbazin ve vinkristin tekrarlayan gliomlarda ve oligodendrogliomlarda kullanılmaktadırlar^{11,12,14,31}.

Adoptif Transfer Tedavisi

Tümörün konakçı lenfositinin, monositi ile karşılaştırılarak hassas hale getirildikten sonra tekrar konakçıya verilmesi ile tümörün gelişmesinin durdurulması prensibine dayanarak uygulanır. Büyüme faktörü (GF) reseptörlerine karşı mikro antikorlar geliştirerek tümörün büyümesi önlenir. Tümör tedavisinde yeni yaklaşım tümör proliferasyonu, apoptozu ve anjiogenezi üzerinde yoğunlaşmıştır. Düşük mol ağırlıklı kinaz inhibitörleri ve monoklonal antikor tedavileri önem kazanmıştır. Tirozin kinaz inhibitörü mesilat en sık kronik miyeloid lösemide kullanılmakla beraber birçok tümörde kullanıldığında iyi neticeler elde edilmiştir. Aflibersept plasental GF inhibe eder ve gliomlarda kullanılır. GF'e ve kinazlara karşı elde edilen antikorlar kan beyin bariyerini zor geçerler, onun için daha çok tümörün içine veya ameliyattan sonra tümör yatağına uygulanırlar. Küçük mol ağırlıklı kinaz inhibitörleri, B ve T hücreler bariyerden kolayca geçerler³²⁻³⁵.

Anjiogenez İnhibitörleri

Anjiogenez olmadan tümörün büyümesi mümkün değildir. Genellikle anjiogenez yolunu inhibe etmek için bevacizumab kullanılır.

Angiogenezi inhibisyonu için kullanılan ilaçlar şunlardır;

1. Anjiostatin : Endotel poliferasyonu ve apoptozun dengesini sağlar, bFGF ve VEGF baskılanır.
2. Endostatin: Kinazları inhibe ederek endotel proliferasyon ve invazyonu engellenir.
3. Trombospondinler: Endotel proliferasyonunu inhibe eder.
4. Heparin - Kortizon: Birlikte anjiogenezi inhibe ederler.

5. Neovastal: Kıkırdaktaki VEGF etkilenir.
6. Platelet faktör: Endotel proliferasyon ve migrasyonunu etkiler.
7. Penisilamin: Endotel proliferasyonunu inhibe eder.
8. Sentetik: Talidomid bFGF ve TNF-alfayı inhibe eder, anti tümöral özelliği vardır. GBM de kullanılır.
9. Bunlardan başka minosiklin, medioksiprogesteron ve somatostatinin anti-tümör, melatoninin anti-mitotik etkisi vardır³⁶⁻³⁸.

Apopitotik Gen Tedavisi

RT'nin dışında apopitoza; KT, hipertermi, oksidatif stres, TNF, hormonlar, GF ve P53 geni etkili olmaktadır. P53 geni DNA harabiyetini tanır, tümör süpresör proteinleri sentez eder. Tümör oluşumunda P53 geninin negatif regülasyonu görülür. Bu genin inhibisyonu ile anti-tümöral etki oluşturulur. GBM'de bu uygulamalar ile ümit vadeden düzelmeler tespit edilmiştir. Tümör hücreleri direk onkogen veya indirek tümör supresyon gen replasmanı ile tedavi edilebilirler. Retrovirus, adenovirus, herpes simpleks virüsleri aracılığı ile hücrelere gen transferleri yapılarak normal hücre fonksiyonuna dönüşleri veya apopitotik programa alınmaları sağlanabilir. Aynı virüslerin ribonükleoreduktaz enzimi tahrip edilerek, timidin kinaz enzimi mevcut olan tümör hücrelerini öldürmeye planlanabilirler. Böylece tümör içine verilerek hem P53 geni fonksiyonel hale getirilir hem de tümör hücreleri tahrip edilebilir. Tümör gelişmesinde büyük rol oynayan EGFR ve tirozin kinaz reseptörlerini tahrip eden adenovirüsler geliştirilerek de tedavide başarı sağlandığı gösterilmiştir.

İntihar (Suicide) Gen Tedavisi

Timidin inhibitör gen tedavisi yapıldıktan sonra yavaş nörotropik virüslerin tümör, nöron ve glia hücrelerine enjekte edilerek ensefalit meydana getirilmesi ve daha sonrasında antiviral ilaçlarla tedavi uygulanması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir³²⁻³⁸.

Sonuç

Geçmişte çocukluk çağı tümörlerinde radikal cerrahiler uygulanmakta ve bunun sonucunda cerrahiye bağlı yüksek morbidite ve mortalite oranları bulunmakta idi. Ancak son 20 yıllık süreç içerisinde genetik ve teknolojiye ilerlemeler sonucunda geliştirilen cerrahiye yardımcı

teknikler ve adjuvan tedavi yöntemleri sayesinde bu oranlar oldukça azaltılmıştır. İlerleyen yıllarda cerrahiye bile gerek kalmadan yeni tedavi protokolleri uygulanabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Roth J, Costantini S, Rosenfeld US. Management of brain tumors in the pediatric patients. Kaye HA, Laws RE (ed), Brain Tumors Elsevier Edinburg, 2012;329-46.
2. Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1269-77.
3. Fisher JL, Schwartzbaum J, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. Neurol Clin. 2007;25:867-70.
4. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro Oncol. 2002;4:278-99.
5. Kerbel R. Tumor angiogenesis. N Engl J Med. 2008;2039-49.
6. Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, Kyritsis AP. Genetics of primary brain tumors: a review. J Neurooncol. 1994;18:69-81.
7. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. Am J Pathol. 2007;170:1445.
8. Singh SK, Clarke ID, Hide T. Cancer stem cells in nervous system tumors. Oncogene. 2004;23:67-72.
9. Lowy DR, Willumsen BM. Function and regulation of RAS. Annu Rev Biochem. 1993;62: 851-91.
10. Dirsch BP. Stem cell neurobiology In Neurooncology (Eds M Bernstein, SM Berger):28-36. Berlin, Thieme. 2008.
11. Akakin A, Özkan AK, Kılıç T. Anaplastik astrositomlar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2007;3:27-34.
12. Ender K, Kaya A, İmran S, Kamil K, Mesut H. İntrakranial çocukluk çağı tümörleri. Bursa Devlet Hastanesi Tıp Bülteni. 1986;2:185-94.
13. Petito CK, DeGirolami U, Earle KM. Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. Cancer. 1976;37:1944-52.
14. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med. 2008;359:492-507.
15. Hacıyakupoglu E, Oktay K, et al. Metastatic brain tumors. Cukurova Medical Journal. 2014;39:191-202.
16. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N et al.. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging. 2001;13:534-36.

17. Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003;11:403-13.
18. Shellock FG, Morisoli S, Kanal E. MR procedures and biomedical implants, materials, and devices: 1993 update. *Radiology.* 1993;189:587-99.
19. Hoffman HJ, Ostubo H, Hendrick EB, Humphreys RP, Drake JM, Becker LE et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg.* 1991;74:545-51.
20. Drummond JK, Ojemann GR. Surgical principles in the management of brain tumors. In *Brain Tumors* (Eds Kaye HA, Laws R):282-95. Edinburg, Elsevier, 2012.
21. Parks TS, Hoffman HJ, Hendrick EB. Medulloblastoma: clinical presentation and management. *J Neurosurg.* 1983;58:543-52.
22. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biological aspects. *Neuro Oncol.* 1999;1:232-50.
23. Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery.* 1987;20:930-7.
24. Gaab MR, Schroeder HW. Neuroendoscopic approach to intraventricular lesions. *J Neurosurg.* 1998;88:496-505.
25. Toma K, Nakai T. Functional MRI in human motor control studies and clinical applications. *Magn Reson Med Sci.* 2002;1:109-20.
26. Albayrak B, Samdani AF, Black PM. Intra-operative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146:543-57.
27. Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C. Intraoperative imaging with open magnetic resonance imaging and neuronavigation. *Childs Nerv Syst.* 2000;16:829-31.
28. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford DL, Clump AD, Flickinger CJ. Radiosurgery and radiotherapy for brain tumors. In *Brain Tumors* (Eds Kaye HA, Laws RE):296-305. Edinburg, Elsevier, 2012.
29. Tarbell NJ, Smith AR, Adams J, Loeffler JS. The challenge of conformal radiotherapy in the curative treatment of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:265-6.
30. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol.* 2000;18:3004-11..
31. Zee CS, Segall HD, Nelson M. Infratentorial tumors in children. *Neurol Clin N Am.* 1993;3:705-14.
32. Dietrich PY, Walker PR, Saas P, Tribollet DN. Immunobiology of gliomas: new perspectives for therapy. *Ann NY Acad Sci.* 1997;824:124-40.
33. Wechsler-Reya R, Scott MP. The developmental biology of brain tumors. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:385-428.
34. Verma IM, Somia N. Gene therapy-promises, problems and prospects. *Nat Rev Genet.* 1997;389:239-42.

35. Harmon D, Markert J. Gene Therapy for Gliomas. Bernstein M, Berger MS (ed), Neuro-oncology:224-233. Berlin, Thieme. 2008.
36. Kılıç T, Yıldırım O, Şahin S, Pamir N. Glial tümörlerin angiogenezi. Türk Nöroşirurji Dergisi. 2005;1:1-9.
37. Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. Glia. 1995;15:339-47.
38. Jensen R. Growth factor-mediated angiogenesis in the malignant progression of glial tumors: a review. Surg Neurol. 1998;49:189-94.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Kadir Oktay
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: drkadiroktay@hotmail.com