



Glioblastoma'nın tedavisinde mikrocerrahi yöntemlerin kullanılması

Using microsurgical methods in the treatment of glioblastoma

Cengiz Çokluk*^{id}

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Gönderim Tarihi: 15.05.2021

Kabul Tarihi: 16.05.2021

Yayımlanma Tarihi: 19.05.2021

Özet

Beyin ve Sinir Cerrahi alanında son yüz yıl içerisinde kaydedilen ilerlemelere rağmen Glioblastom tedavisi santral sinir sistemi tümörleri içerisinde halen çözümlenemeyen problemler içerisinde belki de en önde gelmektedir. Glioblastoma, santral sinir sistemi tümörlerinin içerisinde en kötüsüdür. Bu yazının amacı, glioblastom epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları ve tedavisi hakkındaki güncel bilgilerin derlenmesi yanında resmin tümüne bütünsel bir bakış sağlamaktır. Bu çalışmada glioblastom için PubMed ve Google Scholar'da glioblastoma, için anahtar kelimeler (patogenezi, klinik bulgu, belirti ve semptomlar, tedavi) kullanılarak tarama yapılmış 2021 yılına kadar yayınlanan İngilizce ve Türkçe makaleler gözden geçirilmiştir. Hastalardaki genetik yatkınlık ve iyonize radyasyona maruz kalma durumu hastalığın oluşumunda belli başlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Hastalığın tanısında nörolojik muayenenin yanında nöroradyolojik görüntüleme incelemelerinin oldukça değerli yeri bulunmaktadır. Hastalığın tedavisinde mikrocerrahi yöntemler kullanılarak uygulanan cerrahi tedavi altın standarttır. Buna ilave olarak kemoterapi ve radyoterapi birlikteliği en uzun sağ kalımı sağlamaktadır. Glioblastomun prognozu oldukça kötüdür ve hastalar ortalama olarak tanı konulmasını takiben ikinci yıl içerisinde hastalığa yenilir.

Anahtar Kelimeler: glioblastoma, kemoterapi, mikrocerrahi tedavi, radyoterapi

Abstract

Despite the advances made in the field of Brain and Nerve Surgery in the last hundred years, Glioblastoma treatment is perhaps the leading problem among the central nervous system tumors that cannot be solved yet. Glioblastoma is the worst of all central nervous system tumors. The aim of this review article is to provide a holistic view of the whole picture, as well as to compile up-to-date information on glioblastoma epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In this study, the keywords for glioblastoma (pathogenesis, clinical signs, signs and symptoms, treatment) were searched for glioblastoma in PubMed and Google Scholar, and the articles published in English and Turkish until 2021 were reviewed. Genetic predisposition and exposure to ionizing radiation in patients have been identified as major risk factors in the occurrence of the disease. Besides neurological examination, neuroradiological imaging studies have a valuable place in the diagnosis of the disease. Surgical treatment using microsurgical methods is the gold standard in the treatment of the disease. In addition, chemotherapy and radiotherapy combination provides the longest survival. The prognosis of glioblastoma is very poor and patients are defeated within the second year of diagnosis.

Keywords: glioblastoma, chemotherapy, microsurgical therapy, radiotherapy

1. Giriş

Gliomatöz tümörler santral sinir sisteminin glial hücrelerinden köken alan intra-aksiyel yerleşimli tüm tümör formasyonlarının ortak adı olarak kullanılmaktadır (1, 2). Santral sinir sisteminde yerleşik tüm malign primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 80'ini gliomlar oluşturmaktadır. Bu özellikleri nedeniyle bu grup tümörler en sık görülen santral sinir sistemi tümörü olarak kabul edilebilirler (1, 2). Tarihsel perspektif içerisinde glial kökenli tümörler astrositom anaplastik astrositom ve glioblastomlar üç ana gruba ayrılmıştır. Buna ilave olarak beyin sapı gliomları, oligodendrogliomalar, optik yol gliomları ve mixt gliomalar benzer histolojik özellikleri paylaşan hücre tiplerini içeren lezyonlardır (3, 4). Süreç içerisinde astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastom olarak histopatolojik özellikleri

temelinde isimlendirilen bu lezyonların farklı özellikte davranış sergiledikleri fark edilmiştir. Bu farklılık hem radyolojik hem de klinik yönden kendini göstermiştir. Bu hastaların sağ kalım süreleri ile birlikte hastalıksız geçirdikleri sürede de kendini göstermiştir. Moleküler genetikte kaydedilen ilerlemelerle bu farklılıkların nereden kaynaklandığına da kapı açılmıştır. Bu bilgiler sadece hastalığın tanısına katkı sağlamakla kalmamış tedaviyi yönlendirme açısından da katkı sağlamıştır. Günümüzde artık bu tümörlerin tanımlanmasında histopatolojik özelliklerinin yanında moleküler özellikleri de çalışılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırması yapılmış ve bu sınıflandırma periyodik aralıklarla güncel bilgiler ışığında yenilenmiştir. En son

*Sorumlu Yazar: cengizcokluk@yahoo.com

güncellemesi yapılan santral sinir sistemi sınıflandırmasında gliomları neoplazmanın malignite seviyesi hakkındaki moleküler bilgileri kullanılarak derece birden derece dörde kadar değişen şekilde derecelendirilmiştir (Derece I, II, III ve IV). Grade I tümörler, tek başına ameliyatla tedavi edilebilen düşük proliferasyon oranlarına sahip iyi huylu neoplazmalardır. Öte yandan, derece II tümörler invazivdir ve düşük proliferatif potansiyele rağmen sıklıkla nüks ederler. Derece III tümörler genellikle anaplazi ve hızlı mitotik hücre bölünmesi sergileyen histolojik olarak tanısı doğrulanmış malign tümörlerdir; derece IV gliomalar ise en ileri derecededir ve kötü prognoz potansiyeline sahip en kötü malign tümörlerdir (5).

Güncel literatür bilgileri glioblastom tedavisi temel alınarak incelendiğinde multidisipliner yaklaşım gerektirdiği görülmektedir. Bu multidisipliner yaklaşımın başak aktörleri ise cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Bu tedavi yaklaşımları içerisinde altın standart yaklaşım cerrahi tedavidir. Cerrahi tedavi patolojik spesmen alınarak tümörün tipinin belirlenmesi ve takip tedavi yöntemlerinin buna göre standardize edilmesini sağlamanın yanında maksimum düzeyde kitle etkisini azaltarak sağ kalım ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır. Bu girişimde maksimum düzeyde kitle etkisini azaltırken cerrahi rezeksiyonun sınırları içerisinde maksimum güvenli rezeksiyon sağlanmalıdır. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda ortalama yaşam kalitesi ve sağ kalım oranları daha yüksek olarak bulunmuştur (6). Kafa içi basıncı yüksek hastalarda ve orta hat yapılarında şift bulunan olgularda uygulanmalıdır. Glioblastom olguları temelinde gros total rezeksiyon olarak isimlendirebileceğimiz cerrahi müdahale ile kısmi rezeksiyon olarak isimlendirebileceğimiz girişim karşılaştırıldığında gross total rezeksiyonun sonuçlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (6). Tüm bu sonuçlar ışığında maksimal güvenli cerrahi rezeksiyon için gerekli olan tekniklerin geliştirilmesi glioblastom ile mücadelede en gerçekçi yol gibi görünmektedir. Güvenli cerrahi sağlanmasında filtreleri olan ameliyat mikroskopu, 5-aminolevulinik asit, floresein, intraoperatif navigasyon, intraoperatif real time ultrasonografi, intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinin katkısı büyüktür (7, 8, 9). Ameliyat süreci tamamlandıktan sonra immünohistokimyasal incelemeler dahil en erken zamanda patolojik incelemelerin tamamlanması gerekmektedir. Ameliyattan sonra hastaların büyük bir çoğunluğu radyoterapi ve kemoterapi alır. Mevcut standart radyoterapi dozaj rejimi fraksiyon başına 2 Gy ve haftada 5 gün olacak şekilde yürütülebilir. Sürekli olarak 6 hafta, toplam doz 60 Gy olacak şekilde bir rejim uygulanabilir (2). Cerrahiden hemen sonra erken radyoterapi uygulanmasının progresyonsuz sağkalımı artırdığını göstermiştir. Ancak, ortalama sağ kalım için önemli aynı şeyi söylemek zordur (9). Etkinliğinin kısıtlı olduğunu bilmemize rağmen kemoterapi uygulaması tüm yan etkilerine rağmen glioblastom için standart tedavi prosedürünün bir parçası haline gelmiştir.

Günümüzde, glioblastoma tedavisinde kemoterapinin rolü, daha verimli ve etkili kemoterapötik tedaviler geliştirmeye çabalayan birçok çalışma ile önemli hale gelmiştir ve gelmeye devam etmektedir.

2. Epidemiyoloji

Glioblastom'un 100.000 kişilik popülasyonda görülme insidansı 10'dur. Bu aslında diğer kanser türleriyle kıyaslandığında yüksek bir rakam değildir. Ancak glioblastomu kötü yapan özellik yerleştiği hastanın yaşamının ortaya çıktıktan sonra ortalama 14-15 ay sonra sonlanmasıdır. Bu özellik onu kötünün kötüsü yapmaktadır. Hastalık bu şekliyle bir halk sağlığı sorunudur. Glioblastoma tüm yaş gruplar esas alındığında görülen gliomatöz tümörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (12). Her yaşta ortaya çıkabilir ancak en yüksek görülme sıklığı 55-60 yaş arasındadır (13). Malign özellikteki gliomalar yukarıda yüz bin kişilik popülasyonda verdiğimiz görülme oranlarına rağmen kansere bağlı ölümlerin% 2,5'inin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 15 ila 34 yaş arasındaki kişilerde kanser ölümlerinin en önde gelen üçüncü nedeni olarak bulunmuştur (14). Erkek bireylerle kadın bireyler karşılaştırıldığında glioblastom görülme oranının erkeklerde biraz daha fazla olduğu görülmüştür (11, 13). Ülkelerdeki gelişmişlik oranı arttıkça glioblastom görülme insidansının yükseldiği yönünde bilgiler bulunmaktadır (11). Ancak bu bilgiye şüpheyle yaklaşmamız gerekmektedir. Çünkü gelişmiş ülkelerdeki sağlık hizmetlerinin sunumunda ve kayıtlardaki düzen ile bu düzenin ve kayıtların güvenli olmadığı ülkelerdeki epidemiyolojik çalışmaların güvenilir sonuçlar ortaya çıkarmayacağı açıktır. Ayrıca siyah popülasyonda glioblastom görülme insidansının diğer popülasyonlara kıyasla daha az olduğu Asyalılar, Latinler ve Beyazlar gibi etnik gruplarda daha yüksek olduğu yönünde bilgilere ulaşılmıştır (10).

3. Etyoloji

Etyolojik perspektiften bir tümör olgusuna yaklaşmak gerektiğinde bilinmeyen çok bilinenin ise az olduğu karmaşık multifaktöriyel olaylar zinciriyle karşılaşırız. Bu kadar ilerlemeye rağmen bu konuda bildiklerimiz halen sınırlı düzeydedir. Kanser oluşturan süreçler altındaki nedenler tüm çiplaklığı ile tanımlanamaz.

Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalar iyonizan radyasyona maruz kalan bireylerde glioblastoma dahil kansere yakalanma insidansının yüksek olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle elimizdeki belki de en kesinleşmiş kanıt iyonizan radyasyondur diyebiliriz. (15, 16) 1960'lardan beri radyasyona maruz kalma sonucu 116'dan fazla Glioblastom vakası rapor edilmiş ve radyoterapiyi takiben GBM gelişme riskinin% 2,5 olduğu hesaplanmıştır (17). Pediatrik yaş grubunda tinea kapitis ve cilt hemanjiyomunu tedavi etmek amacıyla geçmişte kullanılan nispeten düşük radyasyon dozlarının bile gliom görülme sıklığını üç kat artırdığı yönünde bilgiler bulunmaktadır (18). Nagazaki ve Hiroşima'da Japon popülasyonunun atom bombası

ışınlamasına maruz kalmasının ardından iyonlaştırıcı radyasyonun etkilerini farklı çalışmalarla analiz edildiğinde Gliomalar dahil tüm beyin tümörü türlerinde artış görüldüğünü bulunmuştur.

Her ne kadar glioblastom ile sigara içme, beslenme alışkanlıklarını, cep telefonları gibi elektromanyetik alan, ciddi kafa travması, mesleki risk faktörleri ve pestisit maruziyeti gibi çevresel faktörler arasında ilişki kurulsa da bu konuda kesin bir kanıt ortaya konulmuş değildir (15). Hayvanlarla yapılan deneylerde kansere yol açtıkları için, bakır sülfatlarla birleştirilmiş organoklorürler ve alkolürelere gibi bazı böcek ilaçları ve diğer tarımsal kimyasallardan şüphelenilmiştir. Bununla birlikte, tarım işçilerinin vaka kontrol çalışmaları beyin tümörleri riski ile ilgili olarak kesin bir kanıt ortaya koymuş değildir (18).

4. Klinik Bulgular

Glioblastoma hastalarında ortak klinik bulgu hastalığa spesifik semptomların ortaya çıkışı ile hastalığın tanısının konulması arasında geçen zamanın kısalığıdır. Bu süre olguların çoğunda ortalama olarak üç ila altı ay arasında değişmektedir. Burada unutulmaması gereken bir ayrıntı hastaların histopatolojik ve immün histokimyasal bulgularına göre geniş bir yelpaze içerisinde klinik sürecin değişkenlik gösterdiğidir. Bir de bunlara çevresel, genetik ve kişisel özellikler eklendiğinde süreç değişkenlik göstermektedir (Clarke, 2005; Salah Uddin ve Jarmi, 2015). Bazı durumlarda hastaların klinik ve nörolojik özellikleri strok olgularındakine benzerlik göstermektedir. Bu durum hastaların nöroradyolojik özellikleri de başlangıçta strok ile benzerlik gösterdiğinde karışıklığa neden olmaktadır. Bu durumda dikkatli bir öykü ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi incelemelerle hastalar incelenmelidir (Omuro ve DeAngelis, 2013).

Kafa içerisinde yerleşik bir glioblastom genellikle üç şekilde klinik semptom üretebilir. Bu yollardan birincisi tümörün direk bası ve invazyon özelliği sayesinde yerleşik olduğu ilişkili beyin bölgesinde klinik semptomların ortaya çıkışına neden olmasıdır. İkinci yol kitle etkisine ilave olarak tümör çevresinde yoğun beyin ödemi oluşumu ve bunun sonucunda beyin yapılarında şift etkisiyle birlikte hastada kafa içerisinde basınç artışı semptomlarının ortaya çıkmasıdır. Üçüncü yol ise glioblastomun bası, invazyon ve ödem özellikleri sonucunda nöronal iritabilite ve bunun sonucunda nöbetlerin ortaya çıkmasıdır.

Tümör dokusunun direkt kitle etkisiyle oluşturduğu nörolojik semptomların cinsi yerleşme bölgesiyle doğrudan ilişkilidir. Kitlelerin yaklaşık yarısı doğrudan kitle etkisiyle nörolojik defisit oluştururlar. Tümöral dokunun kitle etkisiyle arteriyel veya venöz vasküler yapılarda bası veya distorsiyon sonucu oluşturduğu iskemi veya infarkt sonucu da hastalarda nörolojik defisitler ortaya çıkabilir. İştihinin primer veya asosiyet alanları, görme korteksi, görme yolları, primer motor alan, duyu korteksi gibi bölgelerde oluşacak harabiyet

kendisini ilgili alanların nörolojik defisitleri şeklinde gösterecektir. Frontal lop içerisindeki kitleler kendisini genellikle kişilik değişiklikleri şeklinde gösterirler. Dolayısıyla beyin dokusunun tümü yaşama dair değişik fonksiyonlar üstlenmektedir. Bizim saptayabildiğimiz fonksiyon kayıplarını nörolojik muayenemizde saptayabiliriz. Yüksek düzeyli entellektüel fonksiyon kayıplarından inkontinans ve yürüme bozukluklarına kadar direkt kitle etkisine bağlı nörolojik bozukluklar hastalarda oluşabilir.

Glioblastom dokusunun klinik semptom oluşturma yollarından bir diğeri ise peritümöral ödem oluşumunun ortaya çıkardığı kitle etkisi ve bunun sonucunda ortaya çıkan kafa içerisinde yüksek basınç olayıdır. Bunun sonucunda hastalarda şift oluşabilir. Hastalar bu yeni ortaya çıkan olayı baş ağrısı olarak hissedebilirler. Bu hastayı doktora getiren klinik bir bulgudur ve bu bulguyu ortadan kaldırmak için genellikle çaba harcarlar ve doktora başvururlar. Hastalarda ortaya çıkan baş ağrısının tek bir paterni yoktur. İlerleyici, şiddetli, lokalize, tek taraflı ve rahatsız edici tipte bir baş ağrısı olarak tanımlayabiliriz. Bir diğeri klinik semptom ise nöbet durumudur. Nöbet tümörün yerleşim yeri ve kitlenin büyüklüğü ile ilişkilidir. Nöbetler genellikle fokal başlangıçlı nöbetlerdir. Basit parsiyel, kompleks parsiyel veya jeneralize nöbet şekline evrilebilirler.

5. Nörolojik Muayene

Glioblastom olgularında nörolojik muayene detaylı yapılmalıdır. Bu bulgular dikkatli bir şekilde kayıt altına alınmalıdır. Ameliyat sonrası ve tüm tıbbi uygulamalar sonrası hastalar bu başlangıç muayene bulgularına göre değerlendirileceklerdir. Nörolojik inceleme hemen daima gözlem ve öykü almayla başlamalıdır. Öykü detaylı alınmalı hastanın mesleği ve maruz kaldığı fiziksel ve kimyasal ortam sorgulanmalıdır. Hastanın yaşadığı bölge önemlidir. Kent veya kırsal bölge kayıt altına alınmalıdır. Hastanın alışkanlıkları yanında tarım ilaçlarına maruz kalması sorgulanmalıdır. Öykü alınması bize sağlayacağı yararlar göz önünde bulundurulduğunda bir sanattır. Öykü hem hastadan hem de hastanın yakın kişilerinden alınmalıdır.

Motor sistem muayenesi piramidal sistemin intrakranial bileşenlerinin etkilenip etkilenmediğine dair önemli ipuçları verebilir. Lateralize motor kayıplar oldukça önemlidir. Extremiteler kasları ile birlikte kranial sinirlerin motor bileşenleri de muayene edilmelidir. Motor muayeneyi duyu muayenesi ve refleks muayene takip etmelidir. Duyu muayenesinde hastanın görme ve işitme fonksiyonları tümörün yerleşim yeriyle bağlantılı olarak değerlendirilmelidir. Gerek duyulduğunda görme alanı değerlendirilmesi veya işitme ölçümleri yapılmalıdır. Serebellar sistemin değerlendirilmesi tüm olgularda bulunmalıdır.

6. Nöroradyolojik İnceleme

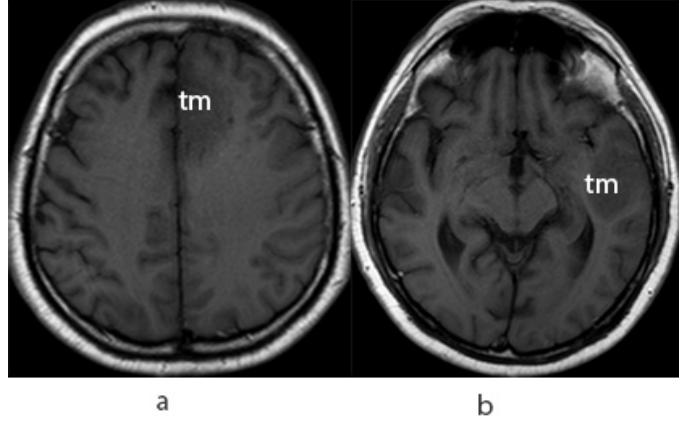
Son yıllarda tıbbi görüntüleme tekniklerinde ilerlemeler sağlanmasıyla birlikte önceki yıllarda kullanılan serebral anjiyografi yöntemleri yerini noninvaziv modern görüntüleme

yöntemlerine bırakmıştır. Bu alanda bilgisayarlı tomografi incelemesi rutin inceleme yöntemleri arasında yerini aldıktan sonra beyin cerrahisindeki ilerlemeler ivme kazanmıştır. Bunu takip eden yıllarda manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri bu gelişim döneminde bilgilerin katlanarak artmasına neden olurken malign ve benign tümörlerin hastanın içerisinde yaşamaya devam ederkenki gerçek zamanlı görünümüne ulaşmamızı sağlamıştır. Bu bilgilerden glioblastomanın gerçek zamanlı görünümü, kistik veya solid komponentleri, nekroz, invazyon, infiltrasyon, şift etkisi ve ödem gibi değişiklikleri görme imkanı sunmuştur.

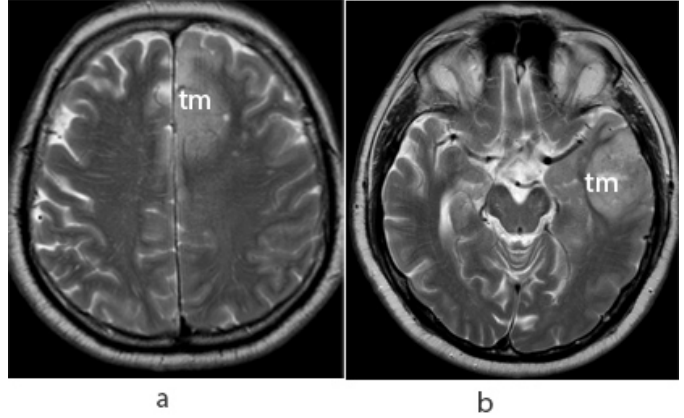
Glioblastom olgularında manyetik rezonans görüntüleme incelemesi altın standart inceleme yöntemidir. Bu incelemeden elde edilen bilgiler bilgisayarlı tomografi incelemelerinden daha fazladır. Ancak kapalı alan korkusu olan veya metal implant ve kalp pili gibi manyetik rezonans incelemesi için kontrendikasyonu bulunan olgularda bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılması daha uygun olacaktır. Bilindiği gibi bilgisayarlı tomografi incelemesi kemik yapıların değerlendirilmesinde daha üstündür. Ancak tümör dokusunun varlığı, kontrast tutulumunun olup olmadığı, peritümöral ödem, nekroz ve orta hat yapılarında şift olup olmadığı gibi özelliklerin bilgisayarlı tomografi incelemelerinden elde edilen görüntülerden öğrenebiliriz. Manyetik rezonans görüntüleme incelemesi, spektroskopik özellikler de eklendiğinde glioblastoma ait ihtiyacımız olan bilgilerin çoğunluğunu bizlere sunmaktadır. Ameliyat öncesi ince kesit incelemelerden elde edilen bilgiler kıymetlidir. İntraoperatif navigasyon kullanılan olgularda bu en son yapılan manyetik rezonans inceleme görüntüleri kullanıldığında tümöre ulaşım, kritik nöral yapılara invazyon/infiltrasyon gibi özellikler görselleştirilebilir. Tümör dokusunun homojen veya heterojen yapısı ile kistik/nekrotik alanların varlığı dokümante edilebilir. Glioblastom lezyonları T1 ağırlıklı manyetik rezonans incelemelerinde genellikle hipointens alanlar olarak görüntülenirler (Şekil 1). T2 ve proton ağırlıklı incelemelerde glioblastom lezyonları hiperintens alanlar olarak genellikle görüntülenirler (Şekil 2). Gadolinium kullanılarak elde olunan görüntülerde merkezi alanlarda nekrotik alanların varlığı ile çevresel yoğun kontrast tutulum alanları olan lezyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 3 ve 4). Söz konusu glioblastom olduğunda tüm bu genellemelerin aksi lezyonlarda görülebilir. Glioblastomanın bu değişken özellikleri onun multiforme olarak tanımlanan çok şekilli yapısının bir isim olarak kullanılmasını anlamlı hale getirebilir. Manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde genellikle tek odaklı lezyonlar şeklinde görülmekle birlikte multiodaklı glioblastom olgularına da sık olmamakla birlikte rastlamaktayız. Bu lezyonlar gliomatozis serebri olarak isimlendirilmektedir. Manyetik rezonans incelemelerindeki gelişmelerle paralel olarak glioblastomların hemodinamik özellikleri ve metabolizması hakkındaki bilgilere ulaşmamız mümkün hale gelmiştir.

Nükleer tıp teknikleri olan tek foton emisyonlu bilgisayarlı

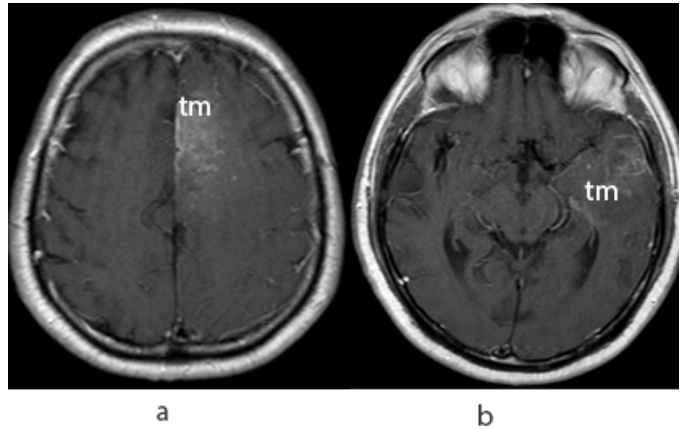
tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemelerinin glioblastom olgularında rutin inceleme tekniği olarak yeri geniş değildir. Ancak bazı seçilmiş olgularda ve metastazla ayırıcı tanısının yapılması gereken bazı olgularda kullanılabilir.



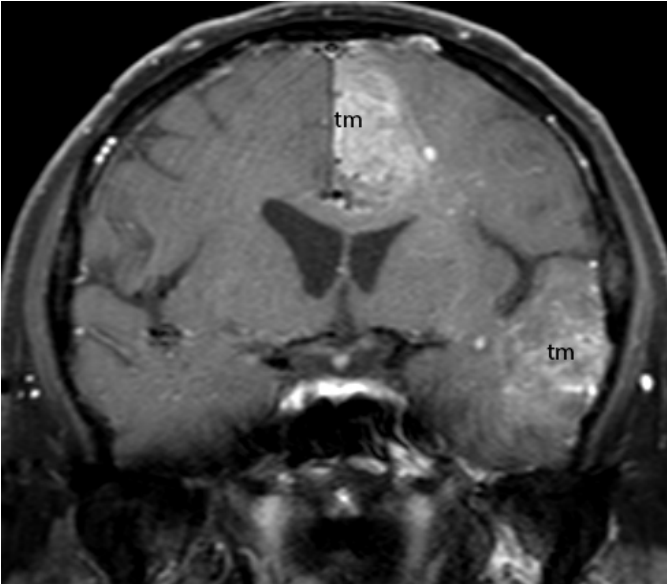
Şekil 1. T1 ağırlıklı axiyel manyetik rezonans görüntülemelerde sol sol frontal lop (a) ve sol temporal lop (b) içerisinde yerleşik glioblastomun normal beyin dokusundan daha hipointens olarak görüntüsü bu resimde görünmektedir (tm: tümör)



Şekil 2. T2 ağırlıklı axiyel manyetik rezonans görüntülemelerde sol sol frontal lop (a) ve sol temporal lop (b) içerisinde yerleşik glioblastomun normal beyin dokusundan daha hiperintens olarak görüntüsü bu resimde görünmektedir (tm: tümör)



Şekil 3. T1 ağırlıklı gadolinium verilerek elde olunan aksiyel manyetik rezonans görüntülemelerde sol sol frontal lop (a) ve sol temporal lop (b) içerisinde yerleşik glioblastomun normal beyin dokusundan daha hiperintens kontrast tutan görüntüsü bu resimde görünmektedir (tm: tümör)



Şekil 4. T1 ağırlıklı gadolinyum verilerinde elde olunan koronal manyetik rezonans görüntülemesinde sol frontal lob ve sol temporal lob içerisinde yerleşik glioblastomun normal beyin dokusundan daha hiperintens kontrast tutan görüntüsü bu resimde görülmektedir (tm: tümör)

7. Ameliyat Öncesi Hazırlık Süresi

Glioblastom tedavisinde cerrahi girişim temel tedavi yöntemleri arasında bulunmaktadır. Glioblastomlar intrakranial yerleşimleri, hastalardaki değişkenler ve cerrahi tedaviden beklentiler ışığında modifiye edilebilirler. Tümör kitlesinin azaltılması, nöbetlerin kontrol altına alınması, kafa içi basınç artışının düşürülmesi, yaşam kalitesinin artırılması, motor ve duyuşal nörolojik defisitlerin varlığı ve progresyonunun önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşamın uzatılması gibi beklentiler bir arada değerlendirilmelidir. Tüm bunların yanında girişimsel yöntemlerle brakiterapötik girişimler için tedavi edici ajanın yerleştirilmesi bir diğer amaç olarak kullanılabilir (19, 20). Cerrahi girişimin şekli ve kapsamı hakkında verilen karar büyük oranda tümör dokusunun invazyon ve infiltrasyon özellikleri, yerleşim bölgesi ve hastanın değişkenleri ile ilişkilidir. Kelebek tümör olarak isimlendirilen heriki hemisfere yayılmış yaygın olgularda cerrahi girişim endikasyonu yok veya sınırlı iken total rezeksiyona olanak verecek lezyonlarda radikal cerrahi girişimler hasta prognozunu etkileyecek derecede başarılı sonuçlar doğurabilir (10). Ancak şu reel bir olaydır ki glioblastom tüm paradigmaların tersine tedavi alanı ve çevresinde tekrar yaşama tutunma becerisi gösteren nadir tümörler içerisinde yer almaktadır. Tekrar büyümesi genellikle cerrahi sahanın 2-3 santimetrelik saha içerisinde yer almaktadır. Çıkarılabilecek beyin bölgesi içerisinde yer alan ve çevresel olarak mikrocerrahi tekniklerle çıkarılan lezyonlarda cerrahi girişim hastanın prognozunu olumlu düzeyde etkileyecek şekilde oyun değiştirici iken kritik nöral yapılara yakın lezyonlarda ise özellikle bu yapılar serebral pedikül, beyin sapı ve motor korteks gibi yapılar bu olguların prognozu kötü seyretmektedir (21, 22).

İntrakranial alanda yerleşik bir tümörü olan olguda cerrahi karar verildikten sonra ameliyat öncesi olgunun ameliyata hazırlanması süreci başlamaktadır. Bu aşamalardan ilki hastanın ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesi aşamasıdır.

7.1. Genel Bilgilendirme

Aydınlatılmış cerrahi onam alınmadan önce hastanın kendisi ve yakınları hastanın sahip olduğu tümörün yerleştiği yer, düşünülen tedavi yöntemi ile birlikte hastalığın doğal süreci anlatılmalıdır. Cerrahi tedaviyi takip eden dönemlerde patolojik spesmen incelemesi ve muhtemel sonuçlarından sonra hastalığın tedavisinde hangi muhtemel tedavi yöntemlerinin uygulanabileceği anlatılmalıdır.

7.2. Ameliyat için Gerekli Olan Hazırlıklar

Kraniyal ve Spinal patolojisi olan tüm diğer hastalara uygulanan ve genel anestezi uygulanacak hastalara istenilen sistemik inceleme yöntemleri bu hastalar için de uygulanmalıdır. Bunlar içerisinde tam kan sayımı ile birlikte biyokimyasal incelemeler. Akciğer grafisi ve elektrokardiyografidir. Olgularda endokrinolojik incelemeyi gerektiren açık semptomlar veya endokrin organlara yönelik girişimler ve medikal tedavi uygulamaları öyküsü mevcut ise olguların endokrinolojik incelemeleri gereklidir. Diabet mellitusu olan olgular bu yönleriyle incelenmeli ve kan şekeri düzene girmelidir. Olguların akciğere yönelik fizik ve radyolojik incelemeleri yapılmalı ve bu incelemeler sonucunda olgunun solunum sistemi detaylı olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer enzimleri ve gastrointestinal sisteme yönelik fizik incelemeler yapılmalıdır.

7.3. Nörolojik İnceleme

Olgu nörolojik yönden detaylı olarak incelenmelidir. Sadece motor ve duyuşal inceleme yöntemleriyle yetinilmeyip olgunun kognitif fonksiyonlar yönüyle de incelemeleri yapılmalıdır. Ameliyat öncesi elde edilen muayene bulguları detaylı olarak yazılmalıdır. Nörolojik incelemeler önemlidir. Çünkü olgunun sahip olduğu tümöral kitleye yönelik tamamen ve geçici fonksiyon kayıpları ortaya konulabilir. Bu kayıplar, olgunun bu kayıplara karşı farkındalığı tekrar açıklanmalıdır. Olgu bu süreci hastane odasına yatırılmadan tamamlayabilir. Ancak duyuşal ve motor fonksiyonlarında kayıp veya yetmezlikler olan olguların bu süreci hastanede yatarak geçirmelerinde yarar vardır. Böylece eksiklikler daha hızlı bir şekilde tamamlanacak ve olgu ameliyata hazırlanacaktır.

7.4. Aydınlatılmış Onam

Aydınlatılmış onam hastanın yapılacak olan ameliyat ve gelişebilecek muhtemel komplikasyonların hasta tarafından anlaşıldığını belgeleyen en detaylı belgedir. Bu belgenin hasta tarafından okunarak onaylanması gerekmektedir. Ayrıca, hastanın kendi vücudu üzerinde işlem yapmamıza verdiği yazılı onaydır. Bu belgeye dayanılarak hastaya kraniyotomi, dura kesilmesi, sulkal, sisternal, silviyan disseksiyon, tümörü besleyen arterlerin koagüle edilmesi ve tümör rezeksiyonu işlemlerini takiben, hemostaz ve dura onarımı, kemik flep rekonstrüksiyonu, cilt dikilmesi işlemleri yapılabilir.

8. Ameliyat Tekniği

Glioblastomlar ister dominant isterse dominant olmayan beyin hemisferlerinde yerleşsin kendi kliniğimizde bu olgular genel anestezi altında ameliyat edilmektedir. İntraoperatif kortikal stimülatör kullanılacak ise bu duruma uygun anestezi koşulları sağlanarak ameliyata devam edilmektedir. İntraoperatif ultrasonografi anestezi prensiplerinde değişikliğe gerek gösterecek bir girişim olmayıp, uygulanan anestezi işlemi altında hem tümör lokalizasyonu hem de rezeksiyon genişliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Genel anestezi teknikleri hasta konforu açısından üstün olmasının yanında çivili başlık yerleştirilmesi sırasında ilave enjeksiyonlara gerek göstermemesi ve ağrılı girişimler sırasında hastanın fiziksel ve duysal stabilizasyonu için uygundur.

8.1. Hasta Pozisyonu

Hasta ameliyat masasına supine pozisyonunda yatırılmalıdır. Ameliyatın yapılacağı taraftaki hasta omuzu silikon yastık yardımıyla hafifçe kaldırılmalıdır. Hastanın başı ameliyatın yapılacağı tarafın karşı tarafına uygun ve yeterli derecede lateral rotasyonda gerekli ise yeterli derecede ekstansiyonda olacak şekilde üç noktadan kafayı fiks eden çivili başlık ile tutturularak uygun pozisyon sağlanmalıdır. Bu pozisyon silviyan fissür, sisternal ve sulkuslar üzerinde yapılacak disseksiyonun kolaylıkla uygulanmasında etkilidir. Masanın gövdeyi taşıyan kısmı 25-30 derece fleksiyonda olması hem kafa içi basıncını düşürecek hem de venöz basıncı düşürdüğü için kanamanın daha az olmasını sağlayacaktır. Hastanın omuzlar ve kalçadan gövde kemerleri yardımıyla masaya sabitlenmesi ameliyat sırasında ilave rotasyonlarda güven sağlayacaktır.

8.2. Çivili Başlık Yerleştirilmesi

Mayfield-Kees üç noktadan fiksasyon sağlayan cihaz uzun yıllar boyunca nöroşirürji ameliyatlarında güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (23). Çivili başlık modern nöroşirürji pratiğinde FH Mayfield ile birlikte çalışan yetenekli bir tıbbi ressam olan G Kees tarafından icat edilmiştir. Hastaya uygulanması kolay ve basit olmasının yanında güvenli bir fiksasyon olanağı sunmaktadır. Cihazın çivilerinin kafadan kayması, enfeksiyon, hava embolisi, kafa taşı kemiğini delmesi, epidural hematoma, ana kafa derisi cilt arterlerinde yaralanma gibi komplikasyonlar nadir de olsa rapor edilmiştir (23, 24, 25). Temel ünite, adaptör ve üç çivili kafa başlığı olmak üzere üç bölümden oluşur. Çiviler kafatasında her zaman için kaslarla kaplı olmayan bölgelere yerleştirilmelidir. Çivili başlıklar Mayfield, Gardner, Sugita veya diğer varyasyonlarda çivili başlıklar olabilir. Hangi klinik olursa olsun ve hangi tip çivili başlık kullanılırsa kullanılсын kafaya temas eden çiviye ait komplikasyonların azaltılması veya ortadan kaldırılması için bazı temel prensiplere dikkat edilmesi gereklidir. Bunun için steril tekniğin önemi büyüktür. Girişimden önce saha steril şampuan ile yıkanmalıdır. Sahanın betadin sabun ile yıkanması, ilave antibiyotik tedavisi ve çivilerin steril edilmesi enfeksiyon oranlarını düşürecektir. Çivilerin kayıp çıkmasını önlemek için çivilerin kafatası

kemiğine 90 derece açıyla dik olarak gönderilmesi ve yerleştirildikten sonra gerginliğin el yordamıyla kontrol edilmesi oldukça önemlidir. Hasta supine pozisyonunda yattığı için tekli çivi kraniyotomi yapacağımız tarafın mastoid bölgesi üzerine ikili çivi taşıyan mekanizma ise kraniyotomi uygulanacak tarafın karşı tarafına temporalis adalesinin süperiorda kafatası kemiği ile yapışma sınırına uygulanmalıdır. Kafa derisini besleyen büyük arterlerin çivili başlık çivisi tarafından yaralanmasını engellemek amacıyla ve üç boyutlu BT anjiyografi yapılan olgularda cilt arterlerinin lokalizasyonları saptanarak çivilerin yerleştirileceği yerler belirlenebilir.

8.3. Cilt İnsizyonu

Frontal bölgede yerleşik glioblastom olgularında frontoparietal cilt insizyonu yapılmalıdır. Lezyonun büyüklüğü ve uygulanacak tedavinin şekline göre kraniyotomi büyüklüğü seçilmelidir. Büyük ve geniş cilt fleplerinden kaçınılmalıdır. Koronal sütür çevresinde yerleşik lezyonlar ile parietal bölgede yerleşik tümörlerde mümkün olduğu kadarıyla hafif curve verilmiş cilt insizyonları veya düz insizyonlar kullanılmalıdır. Modifiye edilmiş pteriyonel cilt insizyonu insular ve eloquent bölgede yerleşik glioblastomların cerrahi tedavisinde kullanılan uygun bir açılım şeklidir. İnsizyon orta hatta yakın bir şekilde tümörün yerleşik olduğu taraf pupil hizasından posteriora doğru çizilen dik çizginin saçlı deriye ulaştığı bölgeden başlar. Sonlandığı nokta ise pinnanın 1 santimetre kadar önüdür. Tümörün lokalizasyonuna ve posteriora doğru uzanımına göre yaylandırılır. Hastanın saçlı-deri çizgisinin şekline göre insizyon saçlı deri içerisinde kalır.

Hastanın başına çivili başlık yerleştirildikten sonra cilt steril sabun ile yıkanır. Saç traşı aşırıya kaçılmadan sadece insizyon bölgesi hesaba katılarak traş edilir. Steril cerrahi kalem kullanılarak cilt insizyonu yapılacak olan bölge işaretlenir. Steril cerrahi kompresler kullanılarak cerrahi saha dışındaki tüm alan örtülür. Cerrahi alan steril cerrahi drape ile kaplanır. Bir miktar drape parçası makas ile kesilip ayrılarak cerrahi bölgenin inferioruna yerleştirilen ve atıkların toparlanması için hazırlanan cerrahi atık torbanın cerrahi alana bakan kenarına yapıştırılmak için kullanılır. Atık torbası her iki kenarından klempler ile steril cerrahi örtülere tutturulur.

Bundan sonraki aşamada leyla retraktörü (şayet kullanmayı planlıyorsak) taşıyacak steril kaide çubuğunun sabitlenmesi, fish-hook retraktörlerin (üç adet) sabitlenerek boylarının ayarlanması (frontal ve pteriyonel cilt fleplerinde gereklidirler, ancak düz cilt fleplerinde doğrudan otomatik retraktör yeterli expoju ru sağlar) ve aspiratör-bipolar-koter torbasının cerrahi alana yerleştirilmesi yer almaktadır. Bipolar, koter ve aspiratörlerin kablo, uzantı ve kordonları makinalarına bağlanır. Tüm bu hazırlıklar tamamlandıktan sonra cerrahiye başlanır. Cilt ve cilt-altı kesildikten sonra fish-hooklar cilt flebine (frontal ve pteriyonel cilt fleplerinde) yerleştirilirken diğer kenara ise 9 adet mosquito klemp yerleştirilir.

8.4. Serbest Kemik Flep Kaldırılması

Frontal, parietal, temporal ve oksipital bölgede oluşturulacak kraniyotomi için tercihan yüksek devirli drill yardımıyla açılan bir adet burr hole sonrası yuvarlak veya köşeli kraniyotomi flebi oluşturulabilir. Pterionel bölgeye oluşturulacak serbest kemik flep için periost ve kas tabakası retrakte edilen alanda kalan pteriyonel kafatası kemiğinin posteriorda kalan kenarına bir adet burr-hole açılır. Daha sonra yüksek devirli kesici kraniyotomi motoru kullanılarak önce temporale, zigomatik çıkıntının süperiorundan frontale doğru ilerlenir. Daha sonra buradan yüksek devirli kesici uç geri doğru çekilerek burr-holden çıkarılır. Tekrar pozisyon verilerek bu sefer frontal kemiğe doğru kesici uça ilerlenir. Sfenoid kanada doğru frontal kemik üzerinden ilerlenir. Sfenoid kanat üzeri yüksek devirli drill ile drillenerek inceltilir ve serbest kemik flep bu şekilde oluşturulur. Kemik flep kaldırıldıktan sonra orbital çatının posterolateral kenarında kalan kemik çıkıntı yüksek devirli drill kullanılarak inceltilir. Bu işlem sırasında frontal bölgeden dura mater üzerine beyin kaşığı ile nazıkçe bastırılması işlemi kolaylaştırıcaktır. Drill yaparak bu kemiğin inceltilmesi işlemi önemli bir aşamadır. Dura mater açıldıktan sonra bazal sisternalardan beyin ve omurilik sıvısı boşaltılarak beyin retraksiyonuna gerek kalmadan silviyan sistern disseksiyonu ve separasyonuna imkan tanınması ve işlemi kolaylaştırması bakımından önemlidir. Bu işleme başlanılmadan kraniyotomi yapılmış alanın posteriyor bölgesinden 15 numaralı bistüri ile dura matere küçük bir insizyon yapılması ve frontal bölgeden dura mater ekartasyonu sırasında serbest beyin omurilik sıvısı drenajının sağlanması son derece önemlidir.

8.5. Dura Mater'in Açılması

Dura mater pterional bölge için sfenoid kanat ve orbitaya doğru silviyan fissür etrafında yarım çizecek şekilde açılmalıdır. Dural flep arkaya doğru katlanarak bir sütür yardımıyla asılmalıdır. Dura materin orbita ve sfenoid kanat tarafında olan uçlarına askı sütürü uygulanabilir. Daha sonra silviyan fissür boyunca posteriora angüler girusa doğru diagonal olarak ikinci bir dura insizyonu uygulanarak posterior görüş açısı genişletilmelidir. Süperior ve inferiorda kalan dura kenarları serbest sütürler yardımıyla asılarak ameliyat sahası oluşturulur. Dural insizyonlar sırasında intradural olarak ortaya çıkan arteriyel yapılar bipolar koagülasyonla durdurulmalıdır. Dura materin sfenoid kanat üzerine asılması gergin olmalıdır. Bunu serbest askı sütürleri ile sağlayamazsak fish-hook'lardan bir tanesini bu işlem için kullanabiliriz. Dura üzerinde yapılacak işlemlerden bir diğeri ise kraniyotomi kenarlarına yüksek devirli drillin kesici ucu veya küçük delik açma ucu kullanılarak temporal, parietal ve frontal kenarlara duranın asılması için kullanılacak deliklerin açılmasıdır. Bu işlem dura mater ve kemik arasından oluşabilecek küçük kanamaların cerrahi sahaya ulaşmasını engelleyecektir. Daha sonra ise bu asku sütürleri kemik flebin yerine konulması sırasında sabitleme sütürü olarak kullanılabilir.

Parietal bölge ve frontal orta hatta yakın kraniyotomi fleplerinde duranın kaldırılması için farklı teknikler kullanılmalıdır. Dural flep oluşturulurken dura materin beslenmesini sağlayan arterial yapıların yerleşimleri ile süperior sagittal sinüs ve transvers sinüslerin ameliyat sahasına olan yakınlıkları önemli kriterlerdir. Bu fleplerde dura mater askı sütürleriyle asılmalıdır.

8.6. Tümör Çıkarılması

Beyin dokusunun disseksiyonu, separasyonu ve ekartasyonu intra-axial bölgede yerleşik tümörlerin cerrahi tedavilerinde en önemli aşamalardan biridir. Disseksiyon ve separasyonun sınırları ve uzanımı tümörün büyüklüğü, uzanımları ve yayılımı ile ilişkilidir. Önce tümörün lateral segmentinin rezeksiyonundan başlanılmalıdır. Bu işlem için ilk olarak tümörün beslenmesine yönelik girişimler yapılmalıdır. Anterior ve orta serebral arterden çıkan ve tümörün beslenmesini sağlayan arteriyel dallar belirlenerek mikro disseksiyonla separe edilerek, bipolar koter ile koagüle edilip mikromakas yardımıyla kesilmelidir. Bu işlemden sonra en son venöz damarlar kesilmelidir. Bu şekilde tümör rezeksiyonu sırasında kanama en aza indirilecektir. Arterler köken aldıkları damar segmentinden mümkün oldukça en uzak ve kortekse yakın bir noktada koagüle edilmelidir. Bu şekilde bipolar koagülasyona bağlı ısı ve büzüşme etkisinin oluşturduğu vazospazm gibi olumsuz sonuçlardan kaçınılabilir. Koagülasyon sırasında su kullanılması ısı etkisinin olumsuz etkisini en aza indirecektir. Beyin separasyonunda metal ekartasyonlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bunun yerine büyük ebatlı pamuk pediler bir retraktör gibi cerrahi alan içerisine yerleştirilerek yumuşak retraksiyon ve separasyon yöntemleri kullanılabilir (resim 5). Cerrahinin başlangıç ve devam eden aşamalarında papaverin emdirilmiş pamuk pediler serabral arterler üzerine yerleştirilebilir. Bu şekilde cerrahi manipülasyon ve kaçınılmaz cerrahi travmanın damar üzerinde oluşturacağı vazospazm etkisini azaltacaktır. Tümör rezeksiyonu sırasında ortama sızan kan miktarı en az olmalıdır. Çünkü ameliyat mikroskopu altında tümör ve beyin dokusunun görünümünün kan tarafından değiştirilmesi engellenmelidir. Bunun sağlanması için ortamın sık aralıklarla, vücut ısısında serum fizyolojik ile yıkanması yeterli olabilir. Tümör rezeksiyonu için ultrasonik aspiratör kullanılabilirdiği gibi bipolar koter ucu ile önce koagülasyon ve daha sonra aspiratör ile dokunun aspire edilmesi gerekli olabilir. Ultrasonik aspiratör kullanılan olgularda aspiratör ucunun vasküler yapılara temas etmemesi önemlidir (Resim 5).

Tümörü sınırlarında normal beyin dokusu bulunduğu için bu bölgenin anlaşılması hem ameliyat mikroskopu altındaki görsel renk değişiklikleri hem de pamuk pedi, bipolar forseps ve aspiratör ucuyla hissedilen dokudaki biyomekanik özelliklerdeki değişiklikler takip edilmelidir. Şayet glioblastom insular bölgede yerleşik ise tümörün frontal ve temporal lopl.ar arasında olan özel yerleşimi, orta serebral arterin M1 ve M2 segmentleriyle olan yakın ilişkisi, silviyan

sistem içerisindeki venöz yapılarla olan anatomik bağlantısı, medial kısmında yerleşik olan bazal ganglionlarla olan ilişkisi ve son olarak glial tümörlerin kapsülden zayıf ve beyin dokusuna olan benzerlikleri dolayısıyla menengiomatöz bir tümör gibi çevresi dönülerek çıkarılmaları mümkün değildir. Sayılan bu nedenlerden dolayı tümörün belli bir strateji dahilinde bölgesel olarak çıkarılması mümkündür. M2 dalları arasından, bu dalların süperior ve inferior segmentlerinden parça parça güvenli rezeksiyon yapılmalıdır. Silvian sistem açıldıktan sonra M2 segmentinin dallarının tümör tarafından sarıldığı, itildiği, distorsiyone edildiği durumlarda öncelik normal arteriyal yapının ortaya çıkarılması için protrüde olan tümör parçasının öncelikle çıkarılmasıdır. Bu şekilde hem orta serebral arter içerisinde olan akım ameliyatın başlangıç aşamasında düzelecek, hem de bu bölge için alışık olduğumuz anatomik yapı tümöre ve çevre nörovasküler yapılara oryantasyonu kolaylaştıracaktır. M2 ve M3 dalları arasından protrüde olmayan olgularda hem koagülasyon hem de bu dalların kesilmesi kolay olacaktır.

Gerçek Zamanlı intraoperatif ultrasonografi kullanılarak glioblastomların çıkarılma dereceleri veya cerrahi sınırlarda tümör kalıp kalmadığı kontrol edilebilir. Bu işlem için öncelikle cerrahiye başlanılmadan ultrasonografi yapılarak tümör sınırları belirlenmelidir. Buradan elde edilen veriler kaydedilmeli ve cerrahi girişim sonrası aynı bölgeler tekrar kontrol edilerek tümör sınırları görüntülenmelidir. Her iki görüntü arasındaki farklar bu şekilde değerlendirilebilir. İntraoperatif manyetik rezonans görüntüleme yöntemi tümör rezeksiyonunun sınırlarının belirlenmesinde ve rezidüel tümörün gösterilmesinde kullanılabilir. Bu uygulamalar intraoperatif nöronavigasyon uygulaması ile de korele edilmelidir.

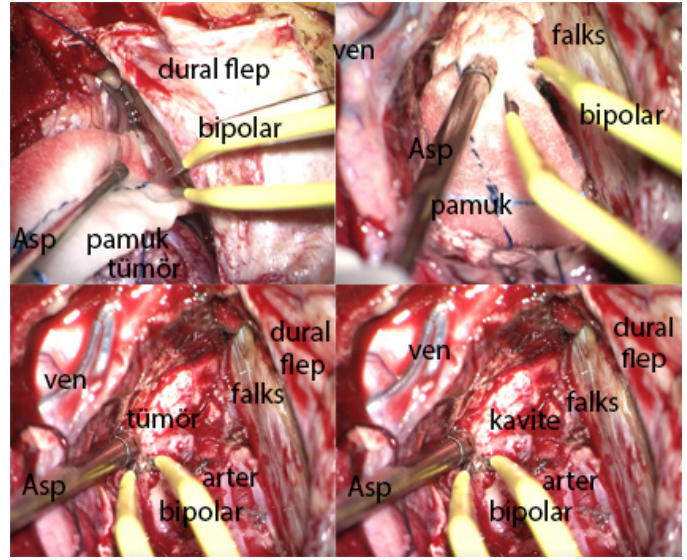
9. Ameliyat mikroskobu altında glioblastomun görünümü

Ameliyat mikroskobu altında glioblastom multifokal kanama, nekroz ve kistik ve jelatinimsi alanlar içeren oldukça heterojen görünüm özelliklerine sahip bir tümördür. Karakteristik olarak tümörün genel görünümü bir bölgeden diğerine değişkenlik gösterir (Şekil 5). Doku nekrozu sonucu bölgelerin bir kısmı yumuşak ve sarı renkte görünürken, tümör bölgelerinin bir kısmı sert ve beyaz olarak görülebilir. Bazı bölgelerde ise belirgin kistik dejenerasyon ve kanama odakları görülebilir.

10. Histopatolojik Perspektiften Glioblastomu Tanımak

Glioblastom terimi 1914'te Mallory tarafından türetilmiş ve 1926'da Bailey ve Cushing tarafından cerrahi nöropatoloji sözlüğünde katılmıştır (28). Orijinal adlandırmada "multiforme" kelimesi bulunmaktadır. Bu kelime bu tümörün morfolojik açıdan oldukça heterojen bir tümör olduğunu ima etmek için kullanılmaktadır. Başka bir deyişle, hücresel bileşim, tek bir tümör içinde bile geniş ölçüde değişebilir ve tümör karışık histolojik özellikleri barındırır. Üç Glioblastom varyantı, mevcut WHO sınıflandırmasında farklı klinikopatolojik antiteler olarak

kabul edilmektedir: geleneksel Glioblastom, dev hücreli Glioblastom ve gliosarkom.



Şekil 5. Ameliyat mikroskobu altında elde edilen bu resimlerde mikroskop altında tümör dokusunun görüntüsü ve ameliyat tekniği görülmektedir. Tümör olarak yazılan alanlarda glioblastom görülmektedir. Bipolar ameliyat sırasında hem diseksiyon hem de koagülasyon amacıyla kullanılmaktadır. Asp: Aspiratöre ait görünümdür. Aspiratör ortamdaki kan ve nekrotik dokuların ortamdaki uzaklaştırılması için gereklidir. Pamuk ameliyat sırasında beyin dokusunun cerrahi travmadan korunması ve ortamdaki kanın emilmesi için kullanılmaktadır.

Astrositik gliomalar, invazyon ve daha kötü huylu formlara progresyon potansiyellerine bağlı olarak iki ana sınıfa ayrılır. Birinci ana sınıf, diffüz astrositik tümörlerdir. Bu grup genellikle infiltrasyon, invazyon ve kötü yönde progresyon kapasitesine sahiptir. Bu tümörler astrositom (WHO derece II), anaplastik astrositom (WHO derece III) ve glioblastoma (WHO derece IV) olarak sınıflandırılabilir. İkinci sınıf, daha sınırlı invazyon potansiyeline ve düşük malign transformasyon kapasitesine sahip glial tümörlerden oluşmaktadır. Bunlar, juvenil pilositik astrositom (WHO Derece I), pleomorfik ksantoastrositom ve subependimal dev hücreli astrositomu içerir. Ayrıca glial tümörler için tanımlanmış üç ana histopatolojik varyant tanınmaktadır, bunlar fibriler, gemistositik ve protoplazmik astrositik tümörlerdir.

Glial tümörler için tümör derecelendirme çabalarının temel amaçlarının en başında tümörlerin histopatolojik özelliklerinin genel çerçevelerinin tanımlanması gelmektedir. Glial tümörler içerisinde en geniş gruplardan birisini oluşturan astrositomların sınıflandırılmasında farklı kriterler kullanılmıştır. Bu kriterler kullanılarak WHO (World Healthy Organization) derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. Uzun süren bu çabalar sonucunda elde edilen derecelendirme sistemleri hastanın prognozu ile uyumlu haldedir. Mitotik aktivite, hücresel pleomorfizm, mikrovasküler endotelial ve perisitik proliferasyon ve nekrozun bulunması glial tümör evrelendirilmesinde genel kriterler olarak sayılmaktadır. Histopatolojik örneklemenin yapıldığı tümör bölgesi yukarıda

kriterlerini belirttiğimiz özelliklerin ortaya konulmasının önemi nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir özelliktir. Kraniotomi yapılarak tümör çıkarılan olgularda tümör kitlesi geniş kapsamlı olarak çıkarıldığı için bu çok önemli olmayabilir. Bu olgularda patolojik çalışma tümör dokusunun tüm bölgelerini kapsayacağı için önemli olmazken stereotaksik biyopsi alınan olgularda bu özellik oldukça önemlidir. WHO derece II ve derece III astrositomları ayıran kriterler, artan hücrelilik ve artmış hücresel atipidir. Evre IV tümörler, derece III astrositomlardan farklı olarak, artmış hücreliliğin yanı sıra endotelial proliferasyon ve nekroz ile karakterizedir.

Prognostik önemi olan daha tekrarlanabilir bir astrositom sınıflandırması sağlamaya çalışan bir sistem, St. Anne-Mayo sistemidir (26). Bu sistem, dört kriterin varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır: nükleer atipi, mitoz (normal veya anormal konfigürasyondan bağımsız olarak), endotel proliferasyonu ve nekroz. Tümör derecesi daha sonra bu kriterlerin sayısına göre belirlenir (Derece I, 0 kriter; Derece II, 1 kriter; Derece III, 2 kriter; Derece IV, 3 veya 4 kriter). Bu özelliklerin oluşumu, tüm Derece II tümörlerde meydana gelen nükleer atipi, Derece III tümörlerin% 92'sinde görülen mitotik aktivite ve neredeyse yalnızca Derece IV tümörlerde görülen nekroz ve endotelial proliferasyon ile tahmin edilebilir bir sırayla ortaya çıkar. Bu dereceler verilen medyan sağkalım, Sınıf IV için 1 yıldan az, Sınıf III için 1,6 yıldan, Sınıf II için 4 yıldan ve Sınıf I için 8 yıldan fazladır (28). Bu derecelendirme sistemlerinde kullanılan kriterler yalnızca histopatolojiye dayanır. Son 10 yılda, moleküler biyolojideki gelişmeler, bu tümörlerdeki kromozomal anormalliklerin ve genetik mutasyonların giderek daha kesin bir tanımını sağlamıştır. Tümörlerin bu daha objektif moleküler açıklamaları, bu tümörlerin genetik özelliklerine dayalı daha detaylı bir sınıflandırma sistemine olanak verebilir (28).

11. Glioblastomada Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulaması

Cerrahi süreç tamamlandıktan sonra, kalan tümör hücrelerini öldürmek için radyoterapi uygulaması yapılmalıdır. Brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahinin yüksek dereceli gliomalara sahip hastaların ortalama yaşam beklentilerine iyi yönde katkı sağladığı gösterilmiştir (29), brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahinin nükseden glioblastomlara karşı daha etkili tedaviler olduğu bildirilmiştir., ancak yeni teşhis edilen Glioblastom tedavisinde belirsiz rollere sahip oldukları düşünülmektedir (29). Ciddi bir cerrahi rezeksiyon sonrası ulaşılmayan veya kritik vasküler ve nöral yapılar invazyon yapılan bölgelerde tümör kalıntısı bırakılan olgularda stereotaksik radyoterapi uygulanabilir. Bazı hasta gruplarında radyasyon toleransı nedeniyle hastaların yarar görme oranları düşük olabilmektedir. Glioblastomların'nin invaziv tümör doğası, radyasyon nekrozu, radyasyona bağlı kalıcı nöron hasarı ve bazı tümörlerin radyasyon tedavisinin risk faktörleri arasında sayılabilir. İntensiti modüled radyasyon

tedavisi ve boron nöron yakalama terapisi, malign gliomalı hastalarda etkinliklerini değerlendirmek için uygulanan radyasyona dayalı tedavi yöntemlerinden bazılarıdır.

Hastaların sağkalımını iyileştirmek için, çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanılmıştır. Bunların dışında, temozolomid veya TMZ (metilleme ajanı), carmustin veya BCNU (bis-chloroethylnitrosourea) ve lomustin (CCNU) gibi alkilleyici ajanlar Glioblastom tedavisinde klinik olarak kullanılmıştır. BCNU ve CCNU şiddetli bir şekilde sitotoksiktir ve bu ilaçlarla tedavi, erken direnç gelişimi ile sonuçlanabilir. Temozolomid, Glioblastomlu hastalar için standart kemoterapi ilacı olarak kabul edilebilir. TMZ'nin adjuvan veya radyoterapi ile eşzamanlı olarak oral yoldan verilmesi Glioblastomlu hastaları için en çok kullanılan tedavi şekli haline gelmiştir. TMZ'nin sitotoksitesinden sorumlu ana mekanizma, guanin üzerindeki N7 ve O6 pozisyonunda DNA'yı metile etmektir; bu, DNA eksik eşleşme onarım sisteminin metillenmiş guanin için tamamlayıcı bir baz bulmada başarısız olmasına yol açar, böylece DNA'da uzun ömürlü çentikler ve sonuç olarak G2-M sınırındaki hücre döngüsünü bloke eder ve apoptozu tetikler (29).

12. Rekürrens

Maksimal ilk rezeksiyon ve multimodalite tedavisine rağmen, GBM hastalarının yaklaşık% 70'i tanıdan sonraki bir yıl içinde hastalık ilerlemesi yaşayacak, hastaların% 5'inden azı tanıdan sonra beş yıl hayatta kalacaktır (30, 31). Yeniden cerrahi rezeksiyon bazı hastalar için bir seçenektir ve bu yöntem nüks sırasında görülen nöbetler, konuşma ve motor defisitler gibi kitle etkisini ve semptomları azaltabilir. Psödoprogresyon veya radyasyon nekrozuna karşı tümör nüksü teşhisini doğrulamak için cerrahi girişim gerekebilir ve ayrıca potansiyel yeni hedeflenen ajanları belirlemek için moleküler testler için doku sağlayabilir (32). Rekürrens sırasında daha fazla rezeksiyonun daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur ancak, diğer çalışmalar hayatta kalma açısından mutlak bir fayda bulamamıştır (33, 34).

13. Sonuç

Glioblastom hastanın kendisi başta olmak üzere bu hastalık ile uğraşan herkes için zor bir hastalıktır. Başarı hastanın yaşaması olduğunda başarısızlık ölçütlerine denk gelen bir süreçtir. Multidisipliner yaklaşım yöntemlerini gerektirir. Hastalığı pek çok yönüyle halen öğrenme aşamasındayız. En uzun yaşam oranının sağlanması için maksimal düzeyde tümör kitlesinin çıkarılması ve bunu izleyen radyoterapi ile kemoterapi (temozolomid) uygulaması en başarılı tedavi sürecini sağlamaktadır. Tümörün maksimal düzeyde çıkarılmadığı kritik beyin yapılarına invazyonu olan olgularda hastaları kötü bir prognoz ve süreç beklemektedir. Bu hastalarda temel patolojik yaklaşım, immünohistokimyasal ve genetik çalışmalarda kat edilmesi gereken uzun bir yolumuz vardır. Modern tedavi teknikleri ile tanı yöntemlerindeki ilerlemeler yeni yollar ve süreçler açmakla

birlikte halen arzu ettiğimiz noktaya ulaşamadık. Glioblastom denildiğinde aklımıza başarısızlık gelmemelidir. Glioblastom denildiğinde aklımıza sadece daha gidilecek yolumuzun olduğu gelmelidir.

Çıkar İlişkisi

Yazar, herhangi bir çıkar ilişkisinin olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018; 20, iv1–iv86.
- Anjum K, Shagufta BI, Abbas SQ, Patel S, Khan I, Shah SAA, Akhter N, Hassan SSU. Current status and future therapeutic perspectives of glioblastoma multiforme (GBM) therapy: A review. *Biomed Pharmacother.* 2017; 92, 681–689.
- Ferguson S, Lesniak MS. Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus.* 2005; 18, e7.
- Zulch KJ, Wechsler W. Pathology and Classification of Gliomas. In *Progress in Neurological Surgery*; Karger Publisher: Basel, Switzerland, 1968; Volume 2, pp. 1–84.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131, 803–820.
- Yamaguchi S, Kobayashi H, Terasaka S, Ishii N, Ikeda J, Kanno H, Nishihara H, Tanaka S, Houkin K. The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42, 270–277.
- 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, 278–299.
- Preusser M, de Ribaupierre S, Wohrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol.* 2011; 70, 9–21.
- Aoki T, Hashimoto N, Matsutani M. Management of glioblastoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8, 3133–3146.
- Iacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life.* 2009; 2, 386.
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23, 1985–96.
- Rock K, McArdle O, Forde P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? *Br J Radiol.* 2014; 85, 729–33.
- Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2005; 109, 93–108.
- Salzman M. Epidemiology and factors affecting survival. In *malignant cerebral Glioma. Neurosurgical topic series.* Apuzzo MLJ. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, 1990; III pp 95–110.
- Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med.* 2001; 344, 79–86.
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer.* 2008; 113, 1953–68.
- Salvati M, Frati, A, Russo N. Radiation-induced gliomas: Report of 10 cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2003; 60, 60–7.
- 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.
- Ohka F, Natsume A, Wakabayashi T. Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Neurol Res Int.* 2012; 878425.
- Newton HB, Ray Chaudhury, Malkin MG. Overview of pathology and treatment of primary brain tumor, In *Textbook of Neuro-Oncology Neuroimaging*, 2nd ed. Newton HB, Jolesz FA, Malkin MG, Bourekas EC, Christoforidis GA, Elsevier Medical Publishers/Academic Press, London, 2007; pp 9–19.
- Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. *Disco Med.* 2013; 15, 221–30.
- Scott J, Tsai Y-Y, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81, 206–10.
- Yaşargil MG. *Microneurosurgery.* In 4 volumes. 1994, George Thieme Verlag, Thieme Medical Publishers Inc. New York.
- Lee MJ, Lin EL. The use of the tree-pronged Mayfield head clamp resulting in an intracranial epidural hematoma in an adult patient. *Eur Spine J.* 2010; 19, 8187–89.
- Lee TH, Kim SJ, Cho DS. Broken Mayfield head clamp. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 45, 306–8.
- Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988; 62, 2152–65.
- Bailey P, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1926;175.
- Ware ML, Berger MS, Binder DK. Molecular biology of glioma tumorigenesis *Histol Histopathol.* 2003; 18: 207–216.
- Scott J, Tsai Y-Y, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81, 206–10.
- Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fischer JL, Langer CE, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: A “state of the science” review. *Neuro-Oncology.* 2014; 16, 896–913.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Eng J Med.* 2005; 352, 987–996.
- Brandes AA, Bartolotti M, Francheschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: Advantages and pitfalls. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2013; 13, 583–587.
- Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Parsa AT. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg.* 2012; 117, 1032–38.
- Brandes AA, Bartolotti M, Francheschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: Advantages and pitfalls. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2013; 13, 583–587.