

Santral Sinir Sistemi Benign Tümörleri (Meningiom, Kraniofaringiom)

Benign Tumors of the Central Nervous System (Meningioma, Craniopharyngioma)

Levent YÜCEL^a,
Mustafa GEREK^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Levent YÜCEL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD,
Ankara, Türkiye
leventyucel51@hotmail.com

ÖZET Meningiom, araknoid meningotelyal hücrelerden köken alan; kraniofaringioma ise kraniofaringeal kanal (Rathke poşu) artıklarından köken alan genellikle benign karakterli santral sinir sistemi tümörleridir. Her iki tümör nazal kavite ve/veya paranasal sinüslere ekstrakranial ekstansiyon gösterebilir ya da daha nadir olarak direk nazal kavite veya paranasal sinüslerden de kaynaklanabilir. Bu tümörler benign karakterli olsalar da nüks etme potansiyeli olan ve lokalizasyon ile boyutuna göre de tedavi öncesi ya da sonrası ciddi morbiditelere neden olabilen tümörlerdir. Hem beyin cerrahisi hem kulak burun boğaz hastalıklarının alanına giren bu tümörlerin tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meningiom; kraniofaringiom; nazal kavite; ön kafa çukuru

ABSTRACT Meningiomas and craniopharyngiomas that are generally benign tumors of the central nervous system originate from arachnoid meningothelial cells and craniopharyngeal duct (Rathke's pouch) remnants, respectively. Both tumors may extend extracranially to the nasal cavity and/or paranasal sinuses, or more rarely, may arise directly from the nasal cavity or paranasal sinuses. Although they are benign tumors, they have the potential to recur and may cause serious morbidity before and/or after treatment depending on the localization and size of the tumor. A multidisciplinary approach is required in the diagnosis and treatment process of these tumors, which concern both neurosurgery and otolaryngology.

Keywords: Meningioma; craniopharyngioma; nasal cavity; anterior cranial fossa

Bu başlık altında inceleyeceğimiz tümörler santral sinir sistemine ait olup nazal/paranasal bölge ve kafa tabanında prezente olabilen tümörler olan meningiom ve kraniofaringioma kapsamaktadır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) baş ve boyun tümörlerin klasifikasyonu göz önüne alınarak hazırlanmıştır.

Meningiom, 2017 DSÖ baş ve boyun tümörlerin klasifikasyonuna göre nazal kavite, paranasal sinüsler ve kafa tabanı tümörleri kısmının “diğer tümörler” sınıfında yer alır. Kraniofaringiom ise nazofarenks tümörleri kısmında “benign ve borderline lezyonlar” sınıfında yer alır.¹ Her iki tümör de esasında santral sinir sistemi kökenli olmasıyla birlikte nazal kavite ve/veya paranasal sinüslere ekstrakraniyal uzanım gösterebilir ya da daha nadir olarak direk nazal kavite veya paranasal sinüslerden de kaynaklanabilir.¹ Bu nedenle, özellikle beyin cerrahisi ile beraber multidisipliner yaklaşım gerektiren bu iki tümör, daha çok kulak burun boğaz hastalıkları perspektifi ile anlatılacaktır.

MENİNGİOM

Meningiolar, araknoid meningotelyal hücre kökenli olup intrakraniyal ekstraaksiyal tümör grubu içerisinde yer alırlar. Tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık 3'te 1'inden sorumlu olup en sık görülen santral sinir sistemi primer tümördür.² İnsidansı ileri yaş ve

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yücel L, Gerek M. Santral sinir sistemi benign tümörleri (meningioma, kraniofaringioma). Çukurova İ, editör. Nazal Kavite, Paranasal Sinüsler ve Nazofarenks'in Benign Neoplazmaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.48-56.

kadınlarda artmakla beraber 100.000'de 8 civarındır.^{2,3} Ayrıca başka nedenle vefat eden 60 yaş üzeri hastaların otopsilerinde %3'e kadar olduğu bildirilmiştir.⁴ Etiyolojisinde genetik faktörler (nörofibromatozis tip 2, Gorlin sendromu, Cowden sendromu, von-Hippel Lindau sendromu, Gardner sendromu), radyasyon maruziyeti, kafa travması öyküsü, hormonal faktörler (progesteron, östrojen ve androjen reseptör pozitifliği) suçlanmaktadır.^{4,5}

Meningiom, 15 alt histopatolojik tipe sahiptir ve 2021 DSÖ santral sinir sistemi tümörleri kalsifikasyonunda hücre tipi, mitotik aktivite, sellülerite, nekroz ve beyin invazyonuna göre üç kategoriye ayrılır: Evre 1 meningiolar, meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel, psammomatöz, anjiyomatöz, mikrokistik, sekretuar, lenfoplazmasitten zengin, metaplastik alt histolojik tiplerden oluşur ve tüm meningioların %90'ını içerir. Atipik meningiolar (DSÖ evre 2), berrak hücreli ve koroid varyantları içerirken tüm meningioların %5-7'sini oluşturur. Anaplastik meningiolar (DSÖ evre 3), papiller ve rabdoid varyantları içerirken tüm meningioların %3'ünü oluşturur.⁴ Ancak son DSÖ klasifikasyonunda, atipik ya da anaplastik (DSÖ evre 2 ve 3) meningiom tanımlanırken histopatolojik subtipten bağımsız olarak evrelemenin yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. SMARCE1 (berrak hücre alt tipi), BAP1 (rabdoid ve papiller alt tipler) ve KLF4/TRAFF7 (sekretuar alt tipi) mutasyonları, TERT promotör mutasyonu ve/veya CDKN2A/B62'nin homozigot delesyonu (DSÖ evre 3), H3K27me3 dahil nükleer ekspresyon kaybı63 (potansiyel olarak daha kötü prognoz) gibi meningioların derecelendirilmesi ve metilom profili oluşturmanın (prognostik alt tipleme) da önemi vurgulanmaktadır.^{4,6}

Sinonazal primer ekstrakraniyal (ektopik veya ekstrakraniyal) meningioları nadirdir ve primer sinonazal neoplazmların %0,1'ini, tüm meningioların %2'sini ve tüm primer ekstrakraniyal meningioların %24'ünü oluşturur. Meningiomin nazal kavite ve/veya paranazal sinüslere direkt uzanımı daha yaygın görülmekte olup tüm meningiom vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.¹ Bu nedenle tedavi kararı öncesinde ekstrakraniyal uzanım mı ya da primer nazal kaviteye ait tümör mü olduğunu belirlemek önemlidir. Rushing ve ark.nın 146 ekstrakraniyal meningiom vakasından oluşan çalışmada ekstrakraniyal meningiolar en sık skalp derisinde (%40) görülürken nazal/paranazal alanda %24'ü görülmekte ve bu vakaların da %85,7'si DSÖ evre 1 histopatolojiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu bulguların da diğer meningiom vakaları ile de uyumlu olduğu görülmüştür.⁷

Primer ektopik nazal/paranazal ya da intrakraniyal tümörlerin uzanımı dışında kulak burun boğaz hekimlerini

yakından ilgilendiren meningiolar; olfaktör yarık, planum sfenoidale, tüberkulum sella, parasellar alan ve anterior klinoid gibi lokasyonlarda bulunabilen anterior kafa tabanı meningiolarıdır ve tüm meningioların yaklaşık %15-20'sinden sorumludur.⁸

Semptomatoloji tümörün lokasyonuna, uzandığı yerlere ve büyüklüğüne bağlıdır. Primer nazal/paranazal yerleşimli küçük boyutlu tümörler nazal obstrüksiyon, epistaksis, yüz/baş ağrısı, sinüzit semptomları gibi şikayetlere neden olurken daha büyük boyutlu tümörler ile kafa tabanı tümörleri görme alan defektleri, diplopi, endokrin bozukluklar, tat-koku bozukluğu, kraniyal sinir defektleri, kişilik- davranış değişiklikleri, apati, nöbet geçirme gibi şikayetlere neden olabilirler.^{4,5,8} Bu nedenle ayırıcı tanısı semptom çeşitliliği nedeniyle çok geniştir. Ayrıca semptomun başlangıcı ile tanı arası geçen süre 2 hafta ile 240 ay gibi geniş bir aralık olmakla beraber ortalama 27 ay olarak bildirilmiştir.⁷

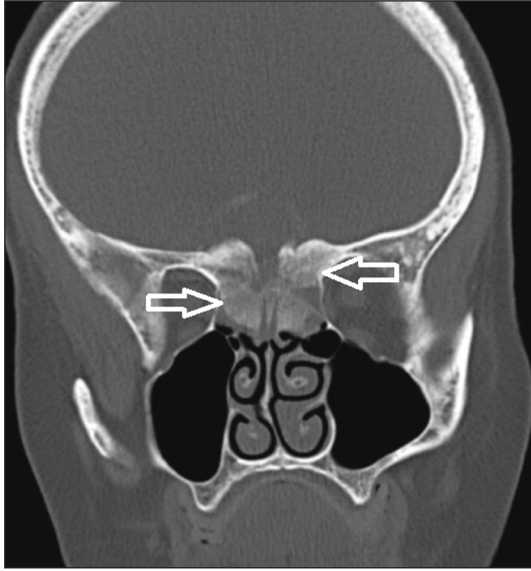
Preoperatif radyolojik görüntüleme, ideal tedavi yaklaşımına karar vermek için tümörün yerleşim yeri, sinonazal invazyon, lateral uzanım ve nörovasküler yapılarla uzanımı belirlemek gibi konularda önemli bilgiler sağlar.⁹ Bilgisayarlı tomografi (BT), hiperosteozeis (tümörün orijini gösterir) ve kemik destrüksiyonu saptamaya yardımcıdır ve ayrıca endoskopik cerrahi için sinonazal anatomik kılavuzdur (Resim 1).^{4,8,10}

Hiperosteozeis daha çok benign meningioma düşündürmekle birlikte tümörün kemik invazyonundan kaynaklı olduğu gösterilmiştir.² Ayrıca, özellikle yaşlı hastalarda yavaş tümör progresyonunun göstergesi olan kalsifikasyonu saptamada faydalıdır.^{4,9} Tümörün yayılımı ve meningiom için tipik olan dural kuyruk varlığı kontrastlı T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de daha iyi saptanır (Resim 2).

Yine MRG uzun dönem takiplerde de radyasyon da içermemesi nedeniyle iyi bir tanı aracıdır.^{2,10} Gözden kaçırılmaması gereken diğer önemli bir durum özellikle sendromik vakalarda meningiomin multiple olabileceğidir ve bu nedenle şüphelenildiğinde başka meningiom varlığına da bakılmalıdır (Resim 3).

Ayrıca tümörün vasküler yapılarla ilişkisini tespit etmek için BT/MRG anjiyografi ya da balon oklüzyon testi de eklenecekse konvensiyonel anjiyografi de yapılabilir.⁸ Nazal kavite kitleleri arasında meningiom radyolojik ayırıcı tanısında adenoid kistik karsinom, klorama ve estezio-nöroblastoma bulunmaktadır.²

Tedavi cerrahi (gross total rezeksiyon), parsiyel rezeksiyon ve radyoterapi/kemoterapi/hormonal terapi/he-

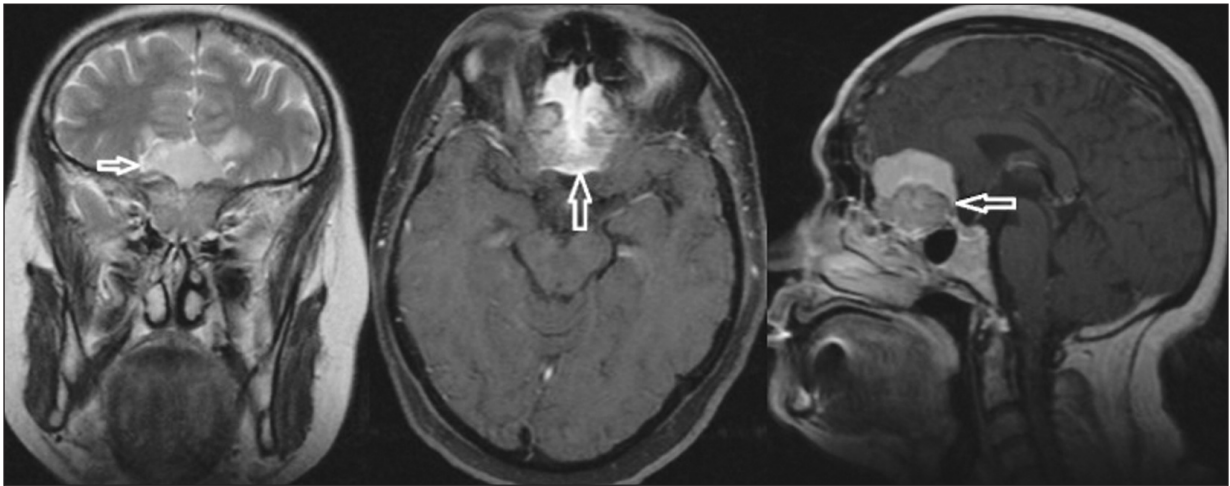


RESİM 1: Koronal kesit BT görüntüsünde; kribriform plakada, etmoid sellüler hava alanmasını bozan, ekspansil ve buzlu cam görünümünde kemikte hiperosteoze (beyaz oklar) neden olan olfaktör meningiom.

defe yönelik tedavi seçeneklerinden oluşsa da genel olarak özellikle büyük ve semptomatik tümörlerde ilk basamak cerrahidir.^{8,10} Todeschini ve ark. tümörün kranial sinirlere göre nerede yerleştiğine göre hangi cerrahi yaklaşımın kullanılacağı tahmin edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Onlara göre, optik, okülomotor, troklear, abduzens ve trigeminal sinirlerin medial ve inferiorunda yer alan tümörler, endoskopik endonasal yolla anteromedial yaklaşım için daha uygun; transkraniyal yaklaşım için ise bunların lateralinde veya üstünde yer alan lezyonlar düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu sinirlerin düzlemlerini aşan

tümörler içinse en güvenli strateji endoskopik endonasal ve transkraniyal yaklaşımların kombinasyonu olabileceğini öne sürmüşlerdir.⁸ Ottenhausen ve ark. sfenoid sinüs önünde %50'den fazla ekstansiyon olup olmamasına, koku duyusunun etkilenip etkilenmemesine, kribriform plaka invazyonu olup olmamasına, frontal sinüse uzanıp uzanmamasına ve internal karotid arterle olan ilişkisine göre anterior kafa tabanı meningioma yaklaşım algoritmi belirlemişlerdir.¹¹

Anterior kafa tabanı tümörlerinde, tümörün yerleşimine göre transkribriform, transplanum, transtüberküler yaklaşım seçilebilir. Hemen hemen tüm vakalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağını engellemek için çok katlı rekonstrüksiyon ile nasoseptal ya da diğer kurtarıcı flepler kullanılmaktadır.⁸ Bunların dışında her yöntemin avantaj-dezavantajları da bulunmaktadır. Özellikle olfaktör yarık meningiomalarında, transkraniyal yaklaşımda, daha iyi vasküler kontrol ile daha fazla koku alma fonksiyonunu koruma potansiyeli ile daha düşük postoperatif BOS sızıntısı oranlarını mevcutken endoskopik yaklaşımda beynin daha az manipülasyonu, erken tümör devaskülarizasyonu ve kafa tabanı ve duranın maksimum rezeksiyonunu gibi avantajları mevcuttur.^{9,11} Ancak bu avantaj ve dezavantajlar hangi yaklaşımın uygulanması konusunda kesin belirleyici olmadığı unutulmamalıdır. Endoskopik cerrahinin yalnızca seçilmiş vakalar için uygulanabileceği ve vakaların türüne göre endoskopik ve açık cerrahinin kombine olarak multidisipliner yaklaşım ile uygulanması gerektiği de akıldan çıkarılmamalıdır. Endoskopik olarak başlanıp tümör kapsülü çıkarılamayan vakalarda olası beyin ödemi engellemek için eş seans açık cerrahi de gerekebilir. Bu nedenle açık ve endoskopik teknik birbirlerini tamamlayıcı özelliğe sahiptir. Üzerinde durulması gereken diğer



RESİM 2: T1-ağırlıklı kontrastlı koronal, aksiyal ve sagittal kesit MR'da meningiom için tipik olan BOS yarık bulgusu (dural tail- beyaz ok).



RESİM 3: T1-ağırlıklı kontrastlı koronal MR olfaktor yarık ve vertekste meningeomu. Oklar dural kuyruğu göstermektedir.

bir konu da meningeomlar vaskülarize tümörler oldukları için preoperatif embolizasyon da seçilmiş vakalar için embolizasyona bağlı hemorajik ve iskemik komplikasyonlar da göz önüne alınarak düşünülebilir.¹² Cerrahi esnasında kanamayı azaltabilecek diğer bir faktör de anterior etmoid arterin ligasyonudur.

Gross total rezeksiyon, parsiyel rezeksiyona göre evreden bağımsız olarak daha iyi lokal kontrol ve progressyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir.¹³ Ancak kritik nörovasküler yapılarla yakınlık, cerrahiye uygun olmayan ya da kabul etmeyen hastalar için de eksternal beam radyoterapi (daha çok DSÖ evre 3 tümörler için) ve stereotaksik cerrahi (küçük DSÖ evre 1-2 tümörler için) iyi bir seçenektir. Ayrıca sterotaksik cerrahinin büyük tümörlerde ya da aksine asemptomatik vakalarda da tatmin edici sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.^{14,15} Bununla beraber, hormon reseptör inhibitörleri, konvensiyonel kemoterapi, hedefe yönelik tedavi (anti-VEGF: bevacizumab, anti-PDGF: imatinib, anti-multireseptör tirozin kinaz: vatalanib gibi) ve somatostatin analogları gibi ek tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Ayrıca faz çalışmaları devam eden bir çok hedefe yönelik ajan da mevcuttur.^{4,13}

Şüphesiz ki meningeom başta olmak üzere anterior kafa tabanı tümör cerrahisinde endoskopik endonazal yaklaşımdaki cerrahi başarının en önemli nedenlerinden biri

uygun vaka seçimi diğeri de tecrübeli cerrahdir.⁹ Bununla beraber gelişen teknoloji ile birlikte nöronavigasyon sistemlerinin de kullanılmaya başlanması ile gross total rezeksiyon oranları artmış ve buna paralel olarak da nüks oranlarında azaldığı gösterilmiştir.¹⁶ Ekstrakraniyal meningeomlarda 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım %90 üzerindedir.⁷ Ayrıca Zamanipoor Najafabadi ve ark.nın son 20 yılı baz alarak yaptıkları meta-analizde 2004-2010 yılları arası BOS rinore oranı %16 iken, 2016-2020 yılları arası %4'e düştüğü ve bunun en önemli nedeni arasında vaskülarize fleplerin kullanımı olduğu vurgulanmıştır.¹⁷

Kafa tabanı meningeomları ile kafa tabanı olmayanlar arası farklılıklar da literatürde merak konusu olmuştur. Cornelius ve ark.nın 1663 hasta ile yaptıkları çalışmaya göre kafa tabanı meningeomlarının kafa tabanı olmayanlara göre daha yüksek DSÖ evresi ($p=0.0027$) ve daha yüksek Ki67 indeksi ($p=0.0024$) içerdiğini göstermektedir.¹⁸ Meiling ve ark.nın kafa tabanı meningeomlarında kafa tabanı olmayanlara kıyasla daha yüksek histolojik evre (%4.5'e karşı %9.5; $p<0.001$), 5, 10 ve 15 yıllık daha kısa tekrar tedavisiz (retreatment free) sağkalım (sırasıyla %80 e karşı %90, %70'e karşı %82, %62'ye karşı %74; $p<0.0001$) olduğunu saptamışlar ancak genel sağkalım açısından fark bulamamışlardır.³ Ayrıca, tümör lokasyonu ile histopatolojik fark olmadığını savunan yazarlar da mevcuttur.^{7,18,19}

Meningiom hastaları, kulak burun boğaz hekimlerine direk olarak başvurabilecek hasta grubundan olup tedaviye rağmen düzelmeyen sinüzit, baş ağrısı, nazal obstrüksiyon gibi semptomları olan hastalar mutlaka nazal endoskopi ve gerekirse de görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Meningiom tanı ve tedavisinde mutlaka multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

KRANİOFARİNGİOM

Kraniofaringioma (KF), kraniofaringeal kanal (Rathke poşu) artıklarından köken alan (adamantinomatöz tip) ya da stomadeumun bukkal mukoza oluşumuna katkıda bulunan parçasının squamöz epitel kalıntılarından metaplazisinden (papiller tip) kaynaklanan, santral sinir sisteminin yavaş büyüyen benign tümörüdür.²⁰ KF, ilk olarak 1857 yılında Zenker tarafından tanımlansa da, KF terimi 1932 yılında Cushing tarafından kullanılmıştır.²⁰ Rathke poşu tümörü, kraniofaringeal kanal tümörü, adamantinoma, disodontojenik epitelyal tümör gibi isimler de eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber KF en bilinenidir.²⁰

KF, tüm intrakraniyal tümörlerin %1,2-5'ini oluşturur ve her yıl her 1 milyonda 2 civarı yeni tanı konulmaktadır.²⁰⁻²² KF çocuklardaki en sık görülen suprasellar ve non-glial intrakraniyal tümörü olup çocukluk çağındaki tüm

intrakraniyal tümörlerin %5-11'inden sorumludur ve ayrıca tüm KF vakalarının %30-50'si çocukluk ya da adölesan dönemde tanı alır.²¹⁻²³ 5-14 yaşlarda ilk piki, 50-74 yaşlarda ikinci piki olmak üzere bimodal yaş dağılımı gösterir.^{20,23} İkinci pik yaşını 45-60 olarak bildiren yayınlar da mevcut olmakla birlikte histopatolojik subtipi göre de farklılık göstermektedir.^{21,24}

Rathke poşu epitelyal artıkları, nazofarenksten tuber cinereum kadar herhangi bir yerde olabileceğinden KF sfenoid kemik içinde, sellar ya da suprasellar alanda ortaya çıkabilir.^{21,23} Bununla beraber yaklaşık %50 kadarı üçüncü ventrikül tabanından köken alır ve ventriküle doğru genişleme gösterir.²¹

Primer ektopik KF çok nadirdir ve günümüze kadar otuz vaka bildirilmiştir.^{25,26} En sık serebellopontin köşede (%41.3) olmak üzere temporal lob, frontotemporal lob, nazofarenks, orbita, etmoid sinüsler, dördüncü ventrikül, epifiz, corpus callosum, klivus gibi alanlarda olduğu literatürde bildirilmiştir.^{25,27} Primer ektopik KF'nin patogenezi henüz bilinmemekle beraber literatürdeki vakaların %14'üne Gardner sendromu (Bu sendrom, ailesel adenomatöz polipozisin bir alt tipidir ve çok sayıda gastrointestinal polip, yumuşak doku tümörleri, osteomlar (özellikle kafatasında) ve epidermoid/dermoid kistlere neden olur) eşlik etmektedir.^{25,27} Opere KF vakalarından sonra oluşan ektopik yerlerdeki nükslerde ise tümör ekimi suçlanmıştır.²¹

KF, adamantinomatöz (AKF) ve papiller (PKF) tip olmak üzere iki ana histolojik subtipi sahiptir.^{1,20,21,23} AKF, tüm vakaların yaklaşık %90'ından sorumludur.²⁵ Bu iki tip birçok bakımdan birbirinden farklılıklar gösterir (Tablo 1).

AKF tüm yaş gruplarında görülebilirken, PKF daha çok erişkinlerle sınırlıdır. AKF, WNT sinyal yolunda aktivasyona yol açan ve β -catenin stabilitesini sağlayan *CTNNB1* geninde somatik mutasyonlar içerirken PKF, MAPK sinyal yolunda aktivasyona yol açan *BRAFV600E* geninde mutasyon gösterir.^{13,25,28,29}

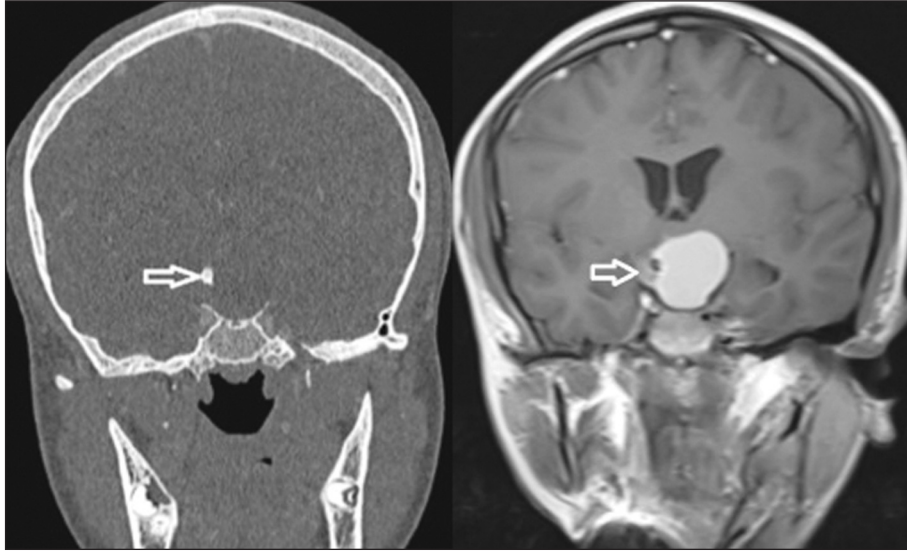
KF'da hastalığın başlamasıyla semptomatik hale gelmesi arasında çoğunlukla yıllar bulunur.^{20,21} KF'un insidental olarak saptanması nadir olup vakaların yaklaşık %2'sindedir.³⁰ KF'e bağlı semptomlar endokrin (%52-87), vizüel (%62-84), kognitif ya da kitle etkisine bağlı olabilir.^{31,32} Büyüme hormonu eksikliği (%86), FSH/LH eksikliği (%74), hipotiroidi (%42-48), diyabetes insipidus (%17-38,5), impotans (%28-42), menstrüel bozukluklar (%57), obezite ya da hiperfaji (%13-15) görülebilen endokrin bozukluklardan bazılarıdır. Kitle etkisine ya da hidrosefaliye bağlı baş ağrısı (%56-68), kusma (%26) görülebilir.³² Bitemporal hemianopsi klasik vizüel semptomu olsa da skotom, hemianopi, papil ödemeine bağlı optik atrofi de görülebilir. Ayrıca, çocuklarda okul performansında azalma, nöbet geçirme ya da kistin subaraknoid aralığa rütürüne bağlı kimyasal menenjit de görülebilir. Duygusal labilite ile apati erişkinlerde görülebilen diğer semptomlar arasındadır.^{20,23}

Laboratuvar incelemesi, serum elektrolitleri, serum ve idrar osmolalitesi, büyüme hormonu, IGF-1, TSH, serbest tiroksin, kortizol, FSH, LH, testosteron/östradiol ve prolaktin hormonlarının ölçümünü içerir.^{20,23,32} Eğer diyabetes insipidus gibi endokrin bozukluk saptanırsa da cerrahi öncesi düzeltilmesi önerilmektedir.²⁰ Laboratuvar dışında vizüel alan değerlendirmesi, vizüel uyartılmış potansiyeller, göz dibi muayenesi gibi oftalmolojik incelemeler de mutlaka yapılmalıdır.

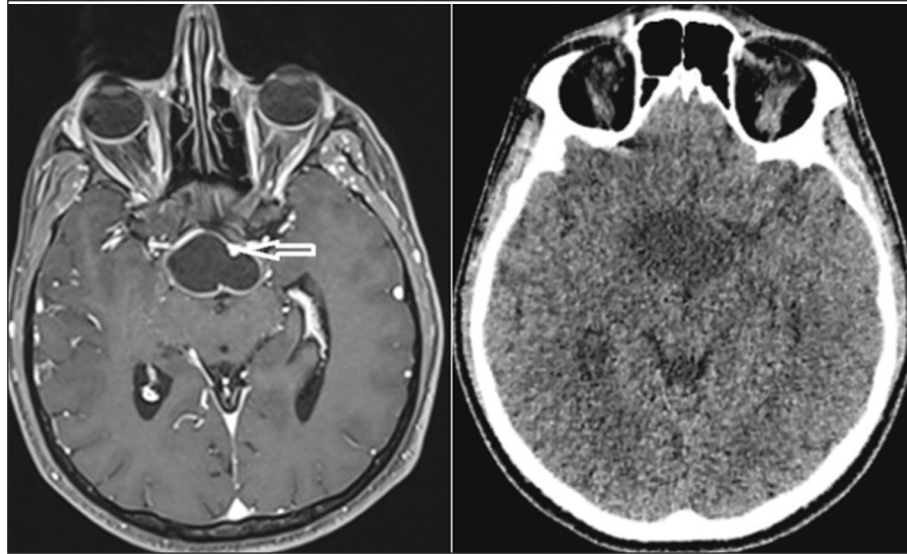
KF'nin radyolojik bulguları da histolojik tiplere ve yaşa göre değişmektedir. Bilgisayarlı tomografide (BT) çocukluk çağı KF'lerinin %90'ı kalsifikasyon gösterirken erişkinlerde bu oran (farklı histolojik tip olmasının da etkisiyle) %70'e düşmektedir. AKF, solid kısmı sellada ve kistik kısmı daha yukarıda olmak üzere mikst bir yapıya sahipken PKF daha çok solid ve daha az kalsifikasyon özelliği gösterir (Resim 4).^{23,33} BT üçüncü ventrikül, optik kiazm ile tümör ilişkisini değerlendirme ile hidrosefali varlığını tespit etmede faydalıdır.²³ Ayrıca, kontrastlı BT'nin kontrastsız göre tümörü ayırt etmede daha efektif olduğu

TABLO 1: Adamantinomatöz ve papiller tip KF'ların klinik ve histopatolojik farklılıkları.

	Adamantinomatöz tip	Papiller Tip
Köken	Rathke poşu emriyonik kalıntıları	Stomadeum kalıntılarının metaplazisi
Yaş	Bimodal (5-15 ve 45-60)	40-55
Genetik mutasyon	CTNN1	BRAFV600E
MR özelliği	Genellikle kistik, kalsifikasyon var	Genellikle solid, kalsifikasyon yok
Patolojik özelliği	Stellat retikulum, ıslak keratin ve bazal palizatlar oluşturan ayırt edici epitel	Non-keratinize skuamöz epitel ile dökşeli fibrovasküler çekirdekler



RESİM 4: Pediatrik hastada üçüncü ventrikül tabanına uzanan ve optik kiazmayı basılayan sağ lateralde solid komponenti ve olan ağırlıklı olarak kistik kitle lezyonun koronal kesit BT ve T1-ağırlıklı kontrastlı MR görüntüleri. (Oklar kalsifikasyon ve solid komponenti göstermektedir).



RESİM 5: T1-ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı aksiyal kesit MR (sol) ve BT (sağ) görüntüleri: MR'da suprasellar yerleşimli, üçüncü ventrikül tabanına uzanan ve etrafı periferik kontrastlanan, solid komponent (ok) ayırt edilebilen kitle lezyon görülürken BT'de yalnızca kistik kitle lezyon seçilmektedir.

gösterilmiştir.³³ Tümör, MR'da T1 ağırlıklı incelemelerde kist sıvısının yüksek protein içeriğine bağlı olarak genelde hiperintens olmak üzere değişken özellik gösterir (Resim 4).

Hiperintens özellik yine kist sıvısındaki yağ, kolesterol, hemoraji ve hafif kalsifikasyon olan vakalardan da kaynaklanıyor olabilir. MR özellikle küçük boyutlu tümörlerde tümörün solid-kistik heterojen yapısı MR'da BT'ye göre daha belirgindir (Resim 5). T2-ağırlıklı MR incelemesinde

(FLAIR sekanslar dahil) solid kısım yine heterojenken kistik kısım hiperintensir.³³

Vile ve ark. tarafından KF'un MR görüntülerinde üçüncü ventrikül tabanında defekt oluşturup oluşturmamasına göre yapılan evrelemede evre 0 üçüncü ventrikül tabanına teması olmayan KF'ı tanımlar. Evre 1'de hipotalamus mamiller cisimlerin anteriorunda tümörle kontakt halinde ya da basıya maruz kalır. Evre 2'de ise hipotalamusun mamiller cisimler ya da onların dorsalinden başla-

arak dislokasyonu, destrüksiyonu ya da kompresyonunu tanımlar.³⁴

Yaşargil ve ark.nın parasellar tümörlerin sella, diyaf-ram, optik kiazm ve ventriküllerle ilişkisini gösteren bir evreleme sistemi de mevcuttur (Tablo 2).³⁵ Bu evreleme sistemleri, hastalığın semptomatolojisi, prognozu, cerrahi başarısı, komplikasyon oranları ile yakından ilişkilidir.

KF ayırıcı tanısında Rathke kleft kisti, araknoid kist gibi konjenital anomaliler; hipofiz adenomu, menenjioma, tümör metastazı, gliom, hamartom, teratom gibi tümöral lezyonlar; eozinofilik granülom, lenfositik hipofizit, sarkoidoz, sifiliz, tüberküloz gibi inflamatuvar ya da enfeksiyöz durumlar ile internal karotis ya da anterior komminikan arter anevrizması ile arterovenöz malformasyonlar yer alır.^{20,32}

Uzun dönem morbiditesi en az olan tedavi KF'un en iyi tedavisi olarak kabul edilmektedir.³⁶ Seçenekler arasında cerrahi, radyoterapi (RT), ve daha sık olarak cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu bulunmaktadır. Cerrahi ve RT kombinasyonu lokal nüks yaygın olsa da %80-90 civarında genel sağ kalım sağlar.^{13,32} Tümörün gross total rezeksiyonu vakaların %18-84'ünde bildirilmiş olup daha çok evre 0 ve bazı evre 1 KF'da mümkün olurken bazı yazarlar bunu en iyi tedavi seçeneği olarak görmektedir.^{20,32} Ancak bu vakalarda bile yaklaşık %10 civarı nüks oranları bildirilmiştir.²¹ Revizyon vakalarda nüks ve postoperatif morbidite daha da artmaktadır. Ayrıca nüksü belirleyen önemli etkenlerden biri de tümör kapsülünün tam rezeke edilip edilemediğidir. Nörovasküler yapılar üzerinde tümör kapsülü bulunması durumunda fatal kanama ya da körlük gibi komplikasyonlardan kaçınmak için kapsülü bırakıp yukarıda anlatılan diğer tedavi seçenekleri mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.

Yaşargil evreleme sistemine göre tümörün hangi lokasyonda olduğu hangi cerrahi yaklaşımın kullanılacağı konusunda yol göstericidir. Tamamen intrasellar KF en iyi endoskopik endonasal transsfenoideal yöntemle tedavi edilebilirken daha yüksek evreli tümörler için kraniyal yaklaşım

gerekebilir.²⁵ KF tedavisinde endoskopik endonasal yaklaşım gelişen teknoloji ve nöronavigasyon sistemlerinin de etkisiyle sağladığı direkt ve net görüş sayesinde pre/trans/retroinfundibular, pre/retrokiazmatik vakalarda yüksek oranda (>%90) gross total rezeksiyon imkanı sağlamakta ve morbidite ve mortalite artışına da neden olmamaktadır.³⁷ Madsen ve ark.nın pediatrik hasta grubu üzerinde yaptığı ve endoskopik ile açık cerrahi karşılaştırdığı çalışmasında gross total rezeksiyon oranı endoskopik grupta daha fazla iken (%85,7 vs %53,3), postoperatif kilo alımı, postoperatif iskemi volümü, rekürrens (%40 vs %14,2) ve adjuvan RT gereksinimi (%20 vs %10,7) açık cerrahi grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır.³⁸ Bu sonuçlar, uygun vakalarda, endoskopik endonasal yaklaşımın güvenilirliğini kanıtlamaktadır.

Parsiyel rezeksiyon ile beraber eksternal beam RT evre 1 ve 2 tümörlerde hipotalamik invazyona bağlı postoperatif morbiditeyi (özellikle hipotalamik obezite) engellemek için tercih edilmektedir.²⁰ Rezidüel tümörler genelde eksternal beam RT ile tedavi edilse de stereotaksik radio-cerrahi (gamma-knife) ya da proton beam RT de kullanılmaktadır.^{23,32,39} Ancak RT (eksternal beam ya da intrakaviter) nüksü azalttığı gösterilse de doz bağımlı olarak endokrinopatiler, optik sinir hasarı, kognitif bozukluklar ya da RT bağlı vasküler lezyonlara neden olabilir.^{23,25}

KF tedavisinde intrakistik tedaviler (bleomisin, interferon-alfa ile özellikle pür kistik olanlarda) ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri de mevcuttur.^{13,20,21,23,32} *CTNNB1* ve *BRAF* mutasyon varlığı her ne kadar nüks oranlarında artış ile ilişkilendirilse de PKF'de *BRAF* inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib) ve *MEK* inhibitörü (trametinib) tedavileri denenmekte olup sadece nüks vakalara değil neoadjuvan tedavi olarak da morbiditeyi düşürmek için kullanılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca AKF'de de *CTNNB1*/β-catenin yolağı inhibitörleri kullanımı için çalışmalar devam etmektedir.¹³

KF tedavi sonrası, hastadan hastaya değişebilmekle birlikte, tümörün eksizyon derecesine, rezidü tümör varlığına ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak her 6-12 ayda bir MR ile takip edilmelidir. Görme sorunu olan hastalarda tedaviden üç ay sonra ve sonrasında yıllık olarak görme alanı değerlendirmeleri yapılmalıdır. Altı ayda bir hipofiz hormon değerlendirmeleri ve uygun replasman tedavisi ile dikkatle izlenmelidir. Hastalar özellikle hipotalamik obezite ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından değerlendirilmeli, uygun medikal ya da cerrahi girişimler uygulanmalıdır. Tümörle ilgili bilişsel veya nöropsikolojik sorunları olan hastalarda bilişsel testler yardımcı olabilir ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır.^{20,23} Kısacası, KF hastasının tedavi ve takibinde multidisipliner yaklaşım ciddi önem arz etmektedir.

TABLO 2: Yaşargil'in parasellar lokasyonlu tümörler için evreleme sistemi.

Evre	Tümör Lokasyonu
1	İntrasellar ve infradiyafagmatik
2	İntrasellar ve parasellar + infradiyafagmatik ve supradiyafagmatik
3	Supradiyafagmatik, parakiazmatik ve ekstraparaventrüküler
4	İntraventrüküler ve ekstraparaventrüküler
5	Paraventrüküler (Üçüncü ventrikül)
6	Tamamen intraventrüküler

KAYNAKLAR

- Katabi N, Hunt JL, Thompson LDR, Wenig BM. Tumors of the nasopharynx: Benign and borderline lesions. In: El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg P, eds. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. p.72-3.
- Nowosielski M, Galldiks N, Iglseider S, Kickingereder P, von Deimling A, Bendszus M, et al. Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1588-98. doi: 10.1093/neuonc/nox101.
- Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg Rev*. 2019;42(1):163-73. doi: 10.1007/s10143-018-0976-7.
- Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(4):337. doi: 10.1007/s11910-013-0337-4.
- Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- Rushing EJ, Bouffard JP, McCall S, Olsen C, Mena H, Sandberg GD, et al. Primary extracranial meningiomas: an analysis of 146 cases. *Head Neck Pathol*. 2009;3(2):116-30. doi: 10.1007/s12105-009-0118-1.
- Todeschini AB, Beer-Furlan A, Otto B, Prevedello DM, Carrau RL. Endoscopic endonasal approaches for anterior skull base meningiomas. *Adv Otorhinolaryngol*. 2020;84:114-23. doi: 10.1159/000457931.
- Zoli M, Guaraldi F, Pasquini E, Frank G, Mazzatenta D. The endoscopic endonasal management of anterior skull base meningiomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(Suppl 4):S300-10. doi: 10.1055/s-0038-1669463.
- Onyszcuk M, Zieliński M, Drozdowska B. Primary and secondary extracranial meningiomas of the sinonasal tract. *B-ENT*. 2019;15(4):339-43.
- Ottenhausen M, Rumalla K, Alalade AF, Nair P, La Corte E, Younus I, et al. Decision-making algorithm for minimally invasive approaches to anterior skull base meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2018;44(4):E7. doi: 10.3171/2018.1.FOCUS17734.
- Ilyas A, Przybylowski C, Chen CJ, Ding D, Foreman PM, Buell TJ, et al. Preoperative embolization of skull base meningiomas: a systematic review. *J Clin Neurosci*. 2019;59:259-64. doi: 10.1016/j.jocn.2018.06.022.
- Martinez NL, Khanna O, Farrell CJ. A narrative review of targeted therapy in meningioma, pituitary adenoma, and craniopharyngioma of the skull base. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(6):75. doi: 10.21037/cco-20-168.
- Park HR, Lee JM, Park KW, Kim JH, Jeong SS, Kim JW, et al. Fractionated gamma knife radiosurgery as initial treatment for large skull base meningioma. *Exp Neurol*. 2018;27(3):245-55. doi: 10.5607/en.2018.27.3.245.
- Pikis S, Bunevicius A, Sheehan J. Outcomes from treatment of asymptomatic skull base meningioma with stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):83-8. doi: 10.1007/s00701-020-04648-4.
- Bir SC, Konar SK, Maiti TK, Thakur JD, Guthikonda B, Nanda A. Utility of neuronavigation in intracranial meningioma resection: a single-center retrospective study. *World Neurosurg*. 2016;90:546-55.e1. doi: 10.1016/j.wneu.2015.12.101.
- Zamanipoor Najafabadi AH, Khan DZ, Muskens IS, Broekman MLD, Dorward NL, van Furth WR, et al. Trends in cerebrospinal fluid leak rates following the extended endoscopic endonasal approach for anterior skull base meningioma: a meta-analysis over the last 20 years. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(3):711-9. doi: 10.1007/s00701-020-04641-x.
- Cornelius JF, Slotty PJ, Steiger HJ, Hänggi D, Polivka M, George B. Malignant potential of skull base versus non-skull base meningiomas: clinical series of 1,663 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(3):407-13. doi: 10.1007/s00701-012-1611-y.
- Moradi A, Semnani V, Djam H, Tajodini A, Zali AR, Ghaemi K, Net al. Pathodiagnostic parameters for meningioma grading. *J Clin Neurosci*. 2008;15(12):1370-5. doi: 10.1016/j.jocn.2007.12.005.
- Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:18. doi: 10.1186/1750-1172-2-18.
- Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):75. doi: 10.1038/s41572-019-0125-9.
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998;89(4):547-51. doi: 10.3171/jns.1998.89.4.0547.
- Jane JA Jr, Laws ER. Craniopharyngioma. Pituitary. 2006;9(4):323-6. doi: 10.1007/s11102-006-0413-8.
- Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsen L, Kristensen LO, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n=189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol*. 2011;104(3):755-63. doi: 10.1007/s11060-011-0540-6.
- Gabel BC, Cleary DR, Martin JR, Khan U, Snyder V, Sang U H. Unusual and rare locations for craniopharyngiomas: clinical significance and review of the literature. *World Neurosurg*. 2017;98:381-7. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.134.
- Vitulli F, D'Avella E, Solari D, Franca RA, Romano A, Bonavolontà P, et al. Primary ectopic orbital craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(7):1979-84. doi: 10.1007/s00701-021-04969-y.
- Ortega-Porcayo LA, Ponce-Gómez JA, Martínez-Moreno M, Portocarrero-Ortiz L, Tena-Suck ML, Gómez-Amador JL. Primary ectopic frontotemporal craniopharyngioma. *Int J Surg Case Rep*. 2015;9:57-60. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.12.038.
- Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014;46(2):161-5. doi: 10.1038/ng.2868.
- Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. 2002;161(6):1997-2001. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64477-x.
- Boekhoff S, Bison B, Eveslage M, Sowithayasakul P, Müller HL. Craniopharyngiomas presenting as incidentalomas: results of KRANIOPHARYNGEOM 2007. Pituitary. 2019;22(5):532-41. doi: 10.1007/s11102-019-00983-7.
- Prieto R, Pascual JM, Barrios L. Optic chiasm distortions caused by craniopharyngiomas: clinical and magnetic resonance imaging correlation and influence on visual outcome. *World Neurosurg*. 2015;83(4):500-29. doi: 10.1016/j.wneu.2014.10.002.
- Zocais F, Schöfl C. Craniopharyngioma in adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:46. doi: 10.3389/fendo.2012.00046.
- Curran JG, O'Connor E. Imaging of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005;21(8-9):635-9. doi: 10.1007/s00381-005-1245-y.

34. de Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BG, Stanhope R. Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2734-7. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675604.
35. Yaşargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg.* 1990;73(1):3-11. doi: 10.3171/jns.1990.73.1.0003.
36. Müller HL. The diagnosis and treatment of craniopharyngioma. *Neuroendocrinology.* 2020;110(9-10):753-66. doi: 10.1159/000504512.
37. Dho YS, Kim YH, Se YB, Han DH, Kim JH, Park CK, et al. Endoscopic endonasal approach for craniopharyngioma: the importance of the relationship between pituitary stalk and tumor. *J Neurosurg.* 2018;129(3):611-9. doi: 10.3171/2017.4.JNS162143.
38. Madsen PJ, Buch VP, Douglas JE, Parasher AK, Lerner DK, Alexander E, et al. Endoscopic endonasal resection versus open surgery for pediatric craniopharyngioma: comparison of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr.* 2019:1-10. doi: 10.3171/2019.4.PEDS18612.
39. Habrand JL, Saran F, Alapetite C, Noel G, El Boustany R, Grill J. Radiation therapy in the management of craniopharyngioma: current concepts and future developments. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19 Suppl 1:389-94.