



Derleme

Pilositik Astrositom / Pilomiksoid Astrositom

Pilocytic Astrocytoma / Pilomyxoid Astrocytoma

Ceren KIZMAZOĞLU, Orhan KALEMCİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma adresi: Ceren KIZMAZOĞLU ✉ ceren.kizmazoglu@gmail.com

ÖZ

Pilositik astrositom çocuklarda en sık görülen santral sinir sistemi tümörüdür. Çocuklarda ve daha az sıklıkta erişkinlerde görülen bu tümörler sıklıkla posterior fossa kiazma ve hipotalamus bölgesinde görülmesine rağmen, santral sinir sisteminin başka bölgelerinde de görülebilir. Tümör oluşumunda sıklıkla mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı rol oynar. Tedavide primer amaç gros total rezeksiyondur. Pilomiksoid astrositom pilositik astrositomun bir varyantı olarak Dünya Sağlık Örgütü 2007 sınıflamasında tanımlanmıştır. Pilositik astrositoma göre daha agresif davranışlı bir tümör olarak bilinir. Progresyonsuz yaşam süresi daha kısadır. Pilomiksoid astrositomda da primer amaç gros total rezeksiyondur. Her iki tipte rekürrens durumunda radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçeneği olarak gündeme gelir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Pilositik astrositom, Pilomiksoid astrositom, Derece I, Santral sinir sistemi

ABSTRACT

Pilocytic astrocytoma is the most common central nervous system tumor in children. These tumors are frequently seen in children and rarely in adults and are mostly seen in the posterior fossa, chiasm and hypothalamus but can also be seen in other parts of the central nervous system. The mitogen-activated protein kinase pathway plays an important role in tumor formation. The primary goal of treatment is gross total resection. Pilomyxoid astrocytoma has been described in the 2007 World Health Organization classification as a variant of pilocytic astrocytoma. It is known as a more aggressive tumor than pilocytic astrocytoma and progression-free survival is shorter. The primary goal in pilomyxoid astrocytoma is again gross total resection. In the case of recurrence of either type, radiotherapy and chemotherapy are considered the other treatment options.

KEYWORDS: Pilocytic astrocytoma, Pilomyxoid astrocytoma, Grade I, Central nervous system

■ PİLOSİTİK ASTROSİTOM VE PİLOMİKSÖİD ASTROSİTOM

Pilositik astrositom ve pilomiksoid astrositom, Dünya Sağlık Örgütü 2016 beyin tümörleri sınıflamasına göre diğer astrositik tümörler alt grubunda yer alır (15). Nöroepitelyal dokunun düşük dereceli glial tümörleridir.

■ PİLOSİTİK ASTROSİTOM

Giriş

Pilositik astrositomlar (PA) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derece

I tümörler olarak sınıflandırılır. Pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %25'i, erişkin beyin tümörlerinin %1,5'ini oluşturur (1,16). Pilositik astrositomların prognozu, tümörün düşük derecesi ve yavaş büyüme özelliği nedeni ile iyidir. On yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (5). Fakat literatürde postoperatif takiplerde tümör rekürrensi yaklaşık %42'dir (1). Erkeklerde kızlara göre daha siktir (5). Bond ve ark. yaptıkları bir metaanalizde 38 çalışma incelemiş ve erişkin pilositik astrositomların ortalama görülme yaşını 32 olarak bulmuştur (1). Pilositik astrositomlar 5-14 yaş arası tüm çocukluk çağı beyin tümörleri içerisinde en sık karşılaşılan tümörlerdir. Bu tümörler posterior fossa ve kiazma/hipotalamus bölgesinde

en sık görölmesine rağmen; serebral hemisfer, beyin sapı ve spinal kord yerleşimli olabilir (3,18). Tümör yayılımı %3-5'inde görölabilir. Çocuklarda sıklıkla serebellum yerleşimli olup, supratentorial yerleşim çok nadirdir (4).

Erişkin pilositik astroitomlar hakkında en kapsamlı seri Theeler ve ark. aittir. Rekürrens %42 olarak saptanmış ve bu hastaların %34'üne gros total rezeksiyon yapılmıştı (23). Johnson ve ark. yaptığı bir metanalizde 865 erişkin pilositik astroitom olgusunu inceleyerek, gros total rezeksiyonun prognozla pozitif olarak direkt ilişkili olduğunu saptamışlardır (6).

Literatürde erişkin pilositik astroitomların yaklaşık %49'u kistik lezyon şeklinde tanımlanmıştır. Bu hastaların %14,4'üne biyopsi, %41,5'ine subtotal, %43.1'ine gros total rezeksiyon uygulanmıştır (1).

Kansere yatkınlık yaratan sendromlardan nörofibromatozis tip 1 ve tüberskleroz kompleksinde, pilositik astroitom sıklığı artmıştır (17). Nörofibromatozis tip 1 olan çocuklarda özellikle 7 yaş altında optik yollarda pilositik astroitom oluşma riski %15 olarak bildirilmiştir (13).

Patoloji

Pilositik astroitomlar genellikle yavaş büyüyen kistik tümörlerdir. Makroskopik olarak kist içinde solid yumuşak gri nodülle karakterizedir (14). Mikroskopik olarak pilositik astroitomlar bifazik yapıda, eozinofilik granüller içeren rosenthal fibrillerden ve fusiform astroitlerden oluşur. Mitoz görölmez ya da nadirdir. Glial fibriler asidik protein tanısıl belirteçtir. Genellikle optik sinir yerleşimli tümörlerde invazyon mevcuttur.

Moleküler ve Hücre Biyolojisi

Pilositik astroitomlar sıklıkla sporadiktir; traslokasyonlar sonucu ya da BRAF genindeki mutasyonların aktive olması sonucu oluşur. BRAF-KIAA füzyonları serebellar ve optik yollarda oluşun pilositik astroitomlardan sorumludur (17,19). Bu mutasyonlar ve füzyonlar sonucu mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı (MAPK) etkilenecek tümör oluşmasına sebep olur (şekil 1). Bir KIAA 1549 -BRAF ve BRAF V600E özellikle pilositik astroitomların oluşumunda rol oynar (Tablo I).

Klinik

Pilositik astroitomlar yavaş büyüyen tümörler olup semptomları lokasyonlarına göre değişmektedir. Genellikle semptom ve tanı alma arasındaki süre 6 aydır. Başağrısı en sık semptom olup %90'ın üzerinde rastlanır (2). Özellikle çocuklarda, posterior fossa yerleşimli kitlelerde uykuda veya uyanınca baş ağrısı olur. Bu da hidrosefalinin neden olduğu intrakranial basınç artışına bağlıdır. Erişkin hastaların %48'inde baş ağrısı, %14'ünde nöbet, %9'unda hidrosefali görölmüştür (1).

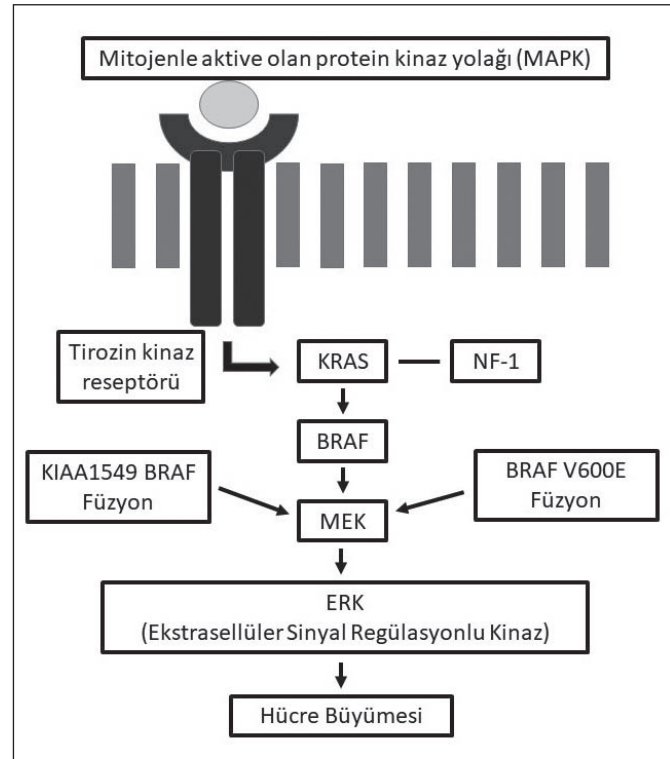
Radyolojik tanı

Pilositik astroitomlar klasik olarak büyük bir kist ile birlikte solid nodülden oluşun serebellar kitle olarak karşımıza çıkar. Manyetik rezonans görüntöllemede kist sıvısı T1 ağırlıklı sekanslarda hafif hiperintens, T2'de hipointenstir. Solid

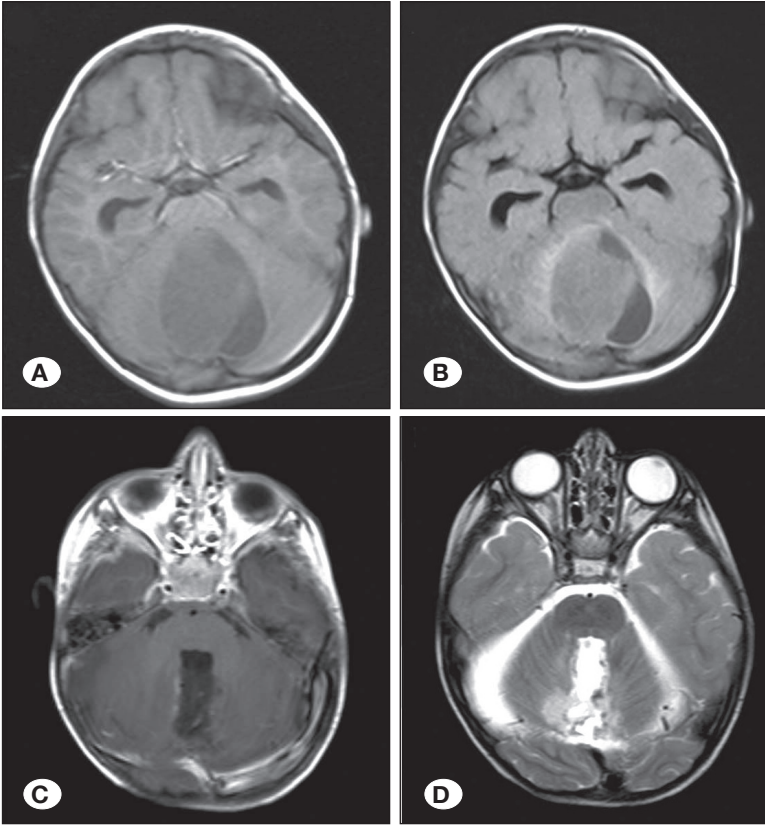
kısmı beyin parankimine göre hiperintens, T2'de parlak ve homojen kontrast tutulumu gösterir. Fakat diensefalon ve servikomedüller bileşkede olan tümörler beyin parankimine invaze olduğu için gros total rezeksiyonu zorlaştırır. Difüzyon ağırlıklı görüntöllemede azalmış olarak görölür. Düşük dereceli olmalarına rağmen artmış perfüzyon izlenir (şekil 2A-D; 3A-D).

Tedavi ve Prognoz

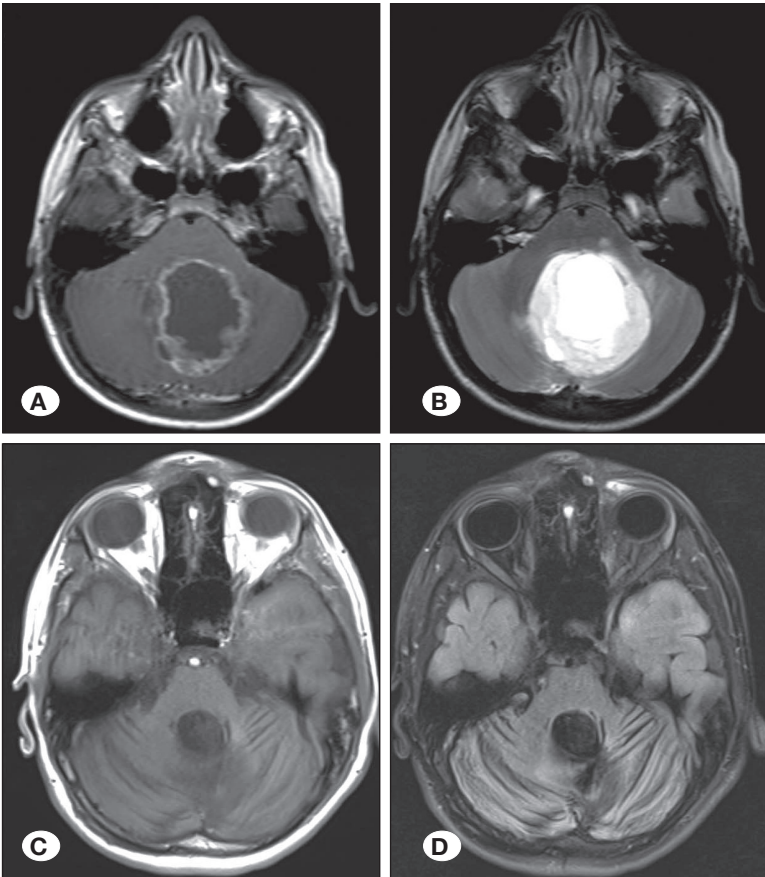
Pilositik astroitomların tedavisinde amaç yapılabilirse nörolojik defisit yaratmadan gros total rezeksiyondur (GTR). Eğer kist duvarı kontrast tutmuyorsa rezeke edilmeyebilir. Cerrahi mortalite %0-4 civarındadır (2). Eğer postoperatif ilk 48 saatte çekilen MRG'de subtotal rezeksiyon saptanırsa tekrar operasyona almak önerilir. Bazı subtotal rezeke edilmiş tümörlerin %33-66'sı stabil kalır veya regrese olur. Fakat bu durumun mekanizması belli değildir. Bozulan tümör dolaşımı sonrası nekroz oluşması teorisi öne sürölmüştür. O yüzden bazı cerrahlar tarafından uygulanan "bekle ve gör" yaklaşımı; rezidü tümörün büyümesine veya yeni tümör oluşumuna kadar doğru bir yaklaşımdır. Eğer tümör nüks etmişse veya büyümüşse GTR için tekrar operasyon önerilir. Tümör cerrahiye uygun değilse öncelikle radyoterapi veya kemoterapi önerilir. Karboplatin ve vinkristin pilositik astroitomlarda etkili olan başlıca kemoterapötiklerdir (2,12). Bazı çalışmalar radyoterapinin progresyonsuz yaşam süresini artırdığı, bazıları da değiştirmedeği yönündedir. Son zamanda kullanılmaya başlanan proton RT veya stereotaktik radyocerrahinin daha güvenli olduğu gösterilmiştir (2). BRAF mutasyonları için



şekil 1: Mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı ve pilositik astroitom ile ilişkili BRAF füzyonlar.



Şekil 2: 10 yaşında erkek çocuk başağrısı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. **A)** posterior fossa yerleşimli preoperatif T1 ağırlıklı MRG, **B)** preoperatif kontrastlı T1 ağırlıklı MRG, **C)** postoperatif kontrastlı T1 ağırlıklı MRG, **D)** postoperatif T2 ağırlıklı MRG. Patoloji sonucu Piloitik Astrozitom olarak raporlandı.



Şekil 3: 19 yaşında erkek, bilinç bulanıklığı nedeniyle kliniğimize başvurdu. **A)** preoperatif kontrastlı T1 ağırlıklı MRG, **B)** preoperatif T2 ağırlıklı MRG, **C)** postoperatif kontrastlı T1 ağırlıklı MRG, **D)** postoperatif T2 ağırlıklı MRG. Patoloji sonucu Piloitik Astrozitom olarak raporlandı.

Tablo I: Pilositik Astrositomdaki BRAF Füzyon Tipleri ve Görülme Sıklığı

Pilositik Astrositom KIAA1549 BRAF Füzyon	Pilositik Astrositom BRAF V600E Füzyon
Posterior Fossa	%80
Beyin Sapı	%60
Spinal Kord	%55
Optik Yolaklar	%50
Derin Gri Madde	%40
Serebral Korteks	%25

Tablo II: Pilositik Astrositom ve Pilomiksoid Astrositomların Histolojik Olarak Farkları

Özellikler	Pilomiksoid Astrositom	Pilositik Astrositom
Yapı	Monofazik	Bifazik
Protoplazmik Hücreler	Seyrek	Var
Rosenthal Fibriller	Yok	Var
Eozinofilik Granüller	Yok	Var
Anjiosentrik Patern	Sık	Seyrek

kullanılan vemurafenib ve dabrafenibin Faz II çalışmaları devam etmektedir. Postoperatif takipler ilk yıl 3-6. ay ara ile MRG ve sonraki 5 yıl boyunca yılda bir MRG şeklinde önerilir. Genel olarak 10 yıllık sağkalım %90 üzerinde olarak tanımlansa da hipotalamik/kiazmik yerleşimde progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) daha düşüktür (5).

■ PİLOMİKSOİD ASTROSİTOM

Giriş

Pilomiksoid astrositom (PMA), Tihan ve ark. (24) tarafından pilositik astrositom varyantı olarak tanımlanarak DSÖ derece II olarak, DSÖ 2007 sınıflamasında yer almıştı. Fakat DSÖ 2016 sınıflamasında PMA ve PA birbirlerine klinik ve morfolojik olarak benzerlik gösterse de belirgin farklılıkları mevcuttur.

Klinik, Demografik ve Radyolojik Özellikler

PMA en sık hipotalamik/kiazma bölgesinde oluşmasına rağmen, posterior fossa ve omurilikte de yerleşimi bildirilmiştir (10). Ortalama görülme yaşı 18 ay olmasına rağmen tüm çocukluk çağı boyunca görülür (9,24). Bu tümörler de yerleşim yerine göre semptom verir. Görme bozukluğu ve endokrin bozukluklar sık görülür.

Radyolojik olarak PMA, PA çok benzerlik gösterir. PMA kistten çok daha solid görünümündedir. PMA çok az veya hiç kalsifikasyon göstermez. PMA leptomeningeal tutulumu PA'dan daha fazladır. T1 ağırlıklı sekanslarda izodens, T2

ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünümündedir. Kontrast madde sonrası farklı kontrast tutulumu olmaktadır. PMA'da peritümöral ödem, kitle etkisi ve nekroz görülebilir.

Patoloji

PMA tanısı histolojik olarak konulur. PA bifazik yapıda iken, PMA monofazik yapıdadır (Tablo II). PMA'da neoplastik hücreler anjiosentrik patern gösterirken PA'da göstermez. PMA rosenthal fibriller içermezken PA'da rosenthal fibriller tipiktir. Hem PA hem PMA içeren hibrid tümörler Johnson ve ark. tarafından intermediate tümörler olarak tanımlanmıştır (7). Bazı PMA'larda takiplerde rekürrens olduğu zaman PA'a dönüşebildiği bildirilmiştir. Hibrit tümörlerin yaş ortalaması PMA'a göre daha ileri yaştadır (7). Her iki tümörde de mitojenle aktive edilen protein kinaz yolağı aktive olur. En sık BRAF, NF1, FGFR1 ve PTPN11 genlerinde mutasyonlar ve füzyonlar sonucu hücre büyümesi olur.

Tedavi ve Prognoz

Tüm düşük dereceli tümörlerde olduğu gibi lezyonun yerine göre, GTR primer tedavi yöntemidir. Adjuvan tedavi olan RT veya KT ancak GTR sonrası tümör rekürrensi olursa, subtotal rezeksiyon edilmiş tümör nörolojik defisit yaratırsa ya da subtotal rezeksiyon edilen tümör radyolojik takiplerde büyürse uygulanır. Vemurafenib, vinblastin, temozolamid klinikte kullanılan ajanlardır (20-22). PMA sık rastlanmayan bir tümör olduğu için, klinik seyri ile ilgili uzun süreli çalışmalar çok azdır. Progresyonsuz yaşam süresi PMA için 25 ay, PA için 163 aydır (8,11). PMA, PA'dan daha agresif bir tümördür.

Sonuç olarak PA ve PMA düşük dereceli tümörler olmasına rağmen, yaş ve yerleşim bölgesi gibi risk faktörlerine bağlı olarak klinik izlem ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

■ KAYNAKLAR

1. Bond KM, Hughes JD, Porter AL, Orina J, Fang S, Parney IF: Literature review adult pilocytic astrocytoma: An institutional series and systematic literature review for extent of resection and recurrence. *World Neurosurg* 110:276-283, 2017
2. Bonfield CM, Steinbok P: Pediatric cerebellar astrocytoma: A review. *Childs Nerv Syst* 31:1677-1685, 2015
3. Bornhorst M, Frappaz D, Packer RJ: Pilocytic astrocytomas. Vol 134. 1st ed. Elsevier B.V., 2016:330-344
4. Burkhard C, Di Patre PL, Schüller D, Schüller G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H: A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 98:1170-1174, 2003
5. Collins VP, Jones DTW, Giannini C: Pilocytic astrocytoma: Pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 129:775-788, 2015
6. Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE: Pilocytic astrocytoma survival in adults: Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results program of the national cancer institute. *J Neurooncol* 108:187-193, 2012
7. Johnson MW, Eberhart CG, Perry A, Tihan T, Cohen KJ, Rosenblum MK, Rais-Bahrami S, Goldthwaite P, Burger PC: Spectrum of pilomyxoid astrocytomas. *Am J Surg Pathol* 34:1783-1791, 2010

8. Komotar RJ, Burger PC, Carson BS, Brem H, Olivi A, Goldthwaite PT, Tihan T: Pilocytic and pilomyxoid hypothalamic/chiasmatic astrocytomas. *Neurosurgery* 54:72-79, 2004
9. Komotar RJ, Carson BS, Rao C, Chaffee S, Goldthwaite PT, Tihan T: Pilomyxoid astrocytoma of the spinal cord: Report of three cases. *Neurosurgery* 56:191, 2005
10. Komotar RJ, Mocco J, Jones JE, Zacharia BE, Tihan T, Feldstein NA, Anderson RCE: Pilomyxoid astrocytoma: Diagnosis, prognosis, and management. *Neurosurgical Focus* 18:E7, 2005
11. Kulac I, Tihan T: Pilomyxoid astrocytomas: A short review. *Brain Tumor Pathol* 36:52-55, 2019
12. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL, Bouffet E: Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer* 112:892-899, 2008
13. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol* 61:189-198, 2007
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97-109, 2007
15. 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* 131:803-820, 2016
16. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology* 17:iv1-iv62, 2015
17. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A: Childhood brain tumors: Current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 23:261-273, 2019
18. Sadighi Z, Slopis J: Pilocytic astrocytoma: A disease with evolving molecular heterogeneity. *J Child Neurol* 28:625-632, 2013
19. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, Schmieder K, Wesseling P, Mawrin C, Hasselblatt M, Louis DN, Korshunov A, Pfister S, Hartmann C, Paulus W, Reifenberger G, von Deimling A: Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 121:397-405, 2011
20. Singh G, Wei XC, Hader W, Chan JA, Bouffet E, Lafay-Cousin L: Sustained response to weekly vinblastine in 2 children with pilomyxoid astrocytoma associated with diencephalic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 35:53-56, 2013
21. Skrypek M, Foreman N, Guillaume D, Moertel C: Pilomyxoid astrocytoma treated successfully with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer* 61:2099-2100, 2014
22. Terasaki M, Bouffet E, Maeda M, Sugita Y, Sawamura Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy. *Neurologist* 18:32-35, 2012
23. Theeler BJ, Ellezam B, Sadighi ZS, Mehta V, Tran MD, Adesina AM, Bruner JM, Puduvalli VK: Adult pilocytic astrocytomas: Clinical features and molecular analysis. *Neuro Oncol* 16:841-847, 2014
24. Tihan T, Fisher PG, Kepner JL, Godfraind C, McComb RD, Goldthwaite PT, Burger PC: Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:1061-1068, 1999