

Atipik Santral Sinir Sistemi Primitif Nöroektodermal Tümörü

Atypical Primitive Neuroectodermal Tumor of the Central Nervous System

Nail ÖZDEMİR¹, İsmail Ertan SEVİN², Türkan REZANKO³

¹S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İzmir, Türkiye

²S.B. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İzmir, Türkiye

³S.B. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Bu yazı, 22-26 Nisan 2011 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 25. Türk Nöroşirürji Derneği Bilimsel Kongresinde e-poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Nail ÖZDEMİR / E-posta: nailozdemir@mynet.com

ÖZ

Primitif nöroektodermal tümörler, pluripotent nöral krest hücrelerinden kaynaklanan oldukça malign bir tümör grubudur. Primitif nöroektodermal tümörler sıklıkla serebellumda ortaya çıkar fakat beyinin farklı bölgelerinde de izlenebilir. Spinal lokalizasyon ise oldukça nadirdir. Spinal kanalda hem santral hem de periferik primitif nöroektodermal tümöre rastlanabilmesinden dolayı, santral ve periferik primitif nöroektodermal tümörün ayırımını yapabilmek önemlidir. Hem santral hem de periferik primitif nöroektodermal tümörün ikisinde oldukça agresif olmasına rağmen, periferik primitif nöroektodermal tümörün dokulara invazyonu ve metastazi bilinirken, santral primitif nöroektodermal tümörler ise nadiren santral sinir sistemi dışına yayılırlar. Biz bu yazımızda, 26 yaşındaki erkek bir hastada, servikal ve torakal spinal kordda kendini gösteren, atipik davranışlı santral primitif nöroektodermal tümörün klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri sunduk.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Primitif nöroektodermal tümör, PNET, Periferik PNET, Santral PNET

ABSTRACT

Primitive neuroectodermal tumors, a group of malignant neoplasms, arise from pluripotent neural crest cells. Primitive neuroectodermal tumors usually develop in the cerebellum, but they may also arise in different areas of the cerebrum. It is important to make the differentiation between central and peripheral primitive neuroectodermal tumor because the spine is reported to host both central and peripheral primitive neuroectodermal tumor. Although both central primitive neuroectodermal tumor and peripheral primitive neuroectodermal tumor are aggressive tumors, peripheral tumor is known to metastasise and invade in tissues, while central primitive neuroectodermal tumor rarely metastasises outside the central nervous system. We present the clinical, radiological, and pathological features of a atypical central primitive neuroectodermal tumor that occurred in the cervical and thoracic spinal cord of a 26-year-old-man.

KEYWORDS: Primitive neuroectodermal tumor, PNET, Peripheral PNET, Central PNET

GİRİŞ

Primitif nöroektodermal tümörler (PNET); sıklıkla çocukluk ve genç yetişkinlik çağında izlenen, oldukça saldırgan, histolojik olarak kötü differansiye ve prognozları kötü lezyonlardır. Bu tümörler, sıklıkla beyincik kökenli olan santral sinir sistemi PNET'i (sPNET, medulloblastoma) ve spinal kord kökenli periferik PNET (pPNET) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Her iki bacağında ağrı ile 3/5 paraparetik olarak kabul edilen hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), torakal 1'den (Th1) başlayıp lomber 1 (L1) omurgasının orta kısmına kadar uzanan intradural lezyon mevcuttu. Lezyon Th1'den Th9'a kadar kontrast tutulumu gösteren fokal nitelikteyken, Th9-L1 arasında ise tüm spinal kanalı doldurur haldeydi. Ayrıca, lezyon servikal 5 ve 6 (C5, C6) düzeyinde pial alanda, posterior fossada ise subaraknoid mesafede

kontrast tutmuştu. Bununla birlikte, 4. ventrikülde belirgin bir kitle görünümü mevcut değildi. Th9-L1 arasındaki lezyona subtotal eksizyon uygulandı ve patolojisi PNET olarak geldi. Radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) planı yapıp taburcu edilen hasta 1 ay sonra bilateral görme kaybı ve bilinç değişikliği ile tekrar başvurdu. Yapılan yeni tetkiklerinde, posterior fossadaki kontrastlanmanın değişmediği, herhangi bir kitle imajı olmadığı fakat servikotorasik bölgedeki lezyonun üst servikal alana doğru genişlediği izlendi. Medikal ve Radyasyon Onkolojisi konseyi sonrası posterior fossaya yönelik biyopsi kararı verildi ve buna yönelik dekompresyon cerrahisi yapıldı. Gönderilen sol serebellar cerrahi eksizyon materyelinin patolojik tanısında PNET olarak geldi. RT ile KT tedavisine devamı sürecinde hasta kaybedildi. Hastanın ilk torakal cerrahi sonrasında yaşam süresi 3 aydı. Biz bu yazımızda, ayaklarındaki güçsüzlük ve ağrı yakınmasıyla

başvuran 26 yaşındaki erkek hastada PNET kavramını netleştirmek, sPNET ile pPNET ayırımında yardımcı olabilecek kriterleri belirtmek istedik.

OLGU SUNUMU

26 yaşında erkek hasta, her iki bacak ağrısı ve yürüyememe nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yapılan nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere, oryente; kranial sinir bakışı ve serebellar testler olağan, alt ekstremitelerde 3/5 paraparezi ve solda klonus pozitifliği saptandı. Torakal MRG'de Th1'den başlayan ve L1 omurgasının orta kısmına kadar uzanan intradural lezyon mevcuttu. Th1 düzeyinde spinal kord posterior kesiminde, spinal kord ile izointens olan fokal lezyon kontrast tutuyordu. Bu düzeyden Th9-10'a kadar spinal kordda ekspansiyon ve patolojik T2 sinyali vardı. Ancak, spinal kord içerisinde belirgin kontrast tutulumu ayırt edilmemişti. Th9-L1 düzeyinde ise spinal kanalın tamamını dolduran, spinal kord ile sınırları net ayıramayan, kontrast verilimi ardından kontrast tutan ve bu düzeyde dural yapılarda yaygın nodüler kontrast tutulumunun eşlik ettiği lezyon dikkati çekti (Şekil 1, 2). Servikal MRG de C5 ve C6 düzeyinde spinal kord posterior yüzünde T2 serilerde izointens nodülerite izlendi. Kontrast verilimi ardından bu düzeyde pial belirgin kontrastlanma görüldü (Şekil 3). Bilgisayarlı beyin tomografisinde sol serebellar orta kısımda, hiperdens, düzgün sınırlı, 4. ventriküle bası yapmayan lezyon tespit edildi (Şekil 4). Kranial MRG'de ise posterior fossa sol serebellar hemisfer düzeyinde orta kesim ve superior alanda, belirgin yer kaplayıcı etki oluşturmayan, santrali T2 serilerde hiperintens küçük odak dışında, T1 ve T2 serilerde parankimden sınırları net ayırt edilemeyen ve kontrast tutmayan lezyon mevcuttu. Lezyon solda daha belirgin olmak üzere folyalarda silinmeye neden olmuştu (Şekil

5). Bunun üzerine hasta operasyona alındı ve Th9-L1 arası total laminektomi uygulandı. Dura açıldıktan sonra intramedüller lokalizasyonlu, ileri derecede invaziv, gri renkli, kanamasız



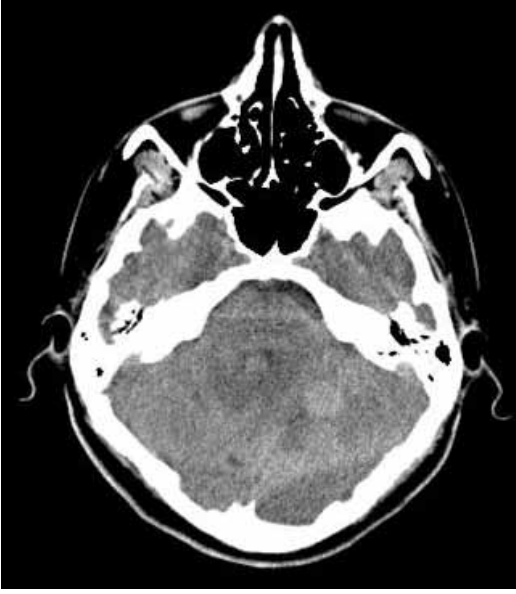
Şekil 2: T2 ağırlıklı sagittal lomber MRG'de, lezyonun L1 korpusunun orta kısmına kadar uzandığı izlenmektedir.



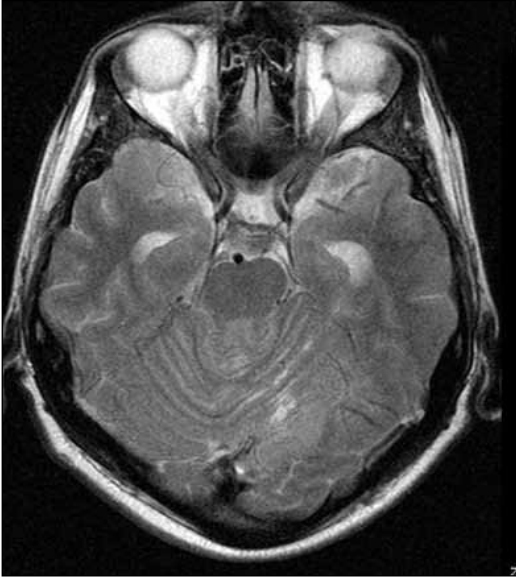
Şekil 1: T2 ağırlıklı sagittal torakal MRG'de, L1 düzeyine kadar uzanan intradural lezyon izleniyor. Lezyon Th 9'a kadar fokal nitelik gösterirken, Th9-L1 arasında ise tüm spinal kanalı doldurur haldedir.



Şekil 3: T2 ağırlıklı sagittal servikal MRG de, Th1-Th3 arasında tümöral lezyon ile C5 ve C6 seviyesine uyan alanda fokal nodülerite izlenmektedir.

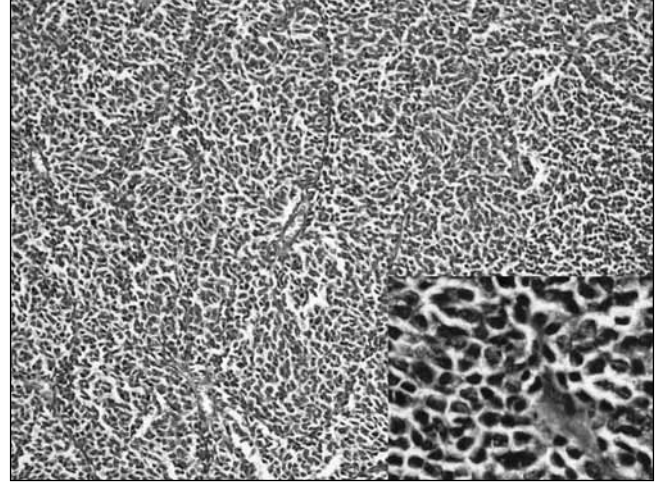


Şekil 4: Bilgisayarlı beyin tomografisinde sol serebellar orta kısımda, hiperdens, düzgün sınırlı, 4. ventriküle bası yapmayan lezyon görülmektedir.



Şekil 5: T2 ağırlıklı aksiyel kranial MRG'de, sol serebellar hemisfer orta kesim ve superior alanda, belirgin yer kaplayıcı etki oluşturmayan, santrali hiperintens küçük odak dışında, parankimden sınırları net ayırt edilemeyen lezyon izlenmektedir ve bu lezyonun solda daha belirgin olmak üzere folyalarda silinmeye neden olduğu görülmektedir.

lezyonla karşılaşıldı ve subtotal eksizyon uygulandı. Patoloji, lezyonu PNET olarak rapor etti. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CD 99, NFP, CD 45 (-), sinaptofizin zayıf (+), GFAP ve CD 57 fokal güçlü (+) idi ve Ki-67 indeksi %80 olarak değerlendirilmişti (Şekil 6, 7A, B). Postoperatif 13. günde RT ve KT planı yapılan hasta taburcu edildi. Fakat 1.5 ay sonra bilateral görme kaybı ve bilinç değişikliği nedeniyle tekrar



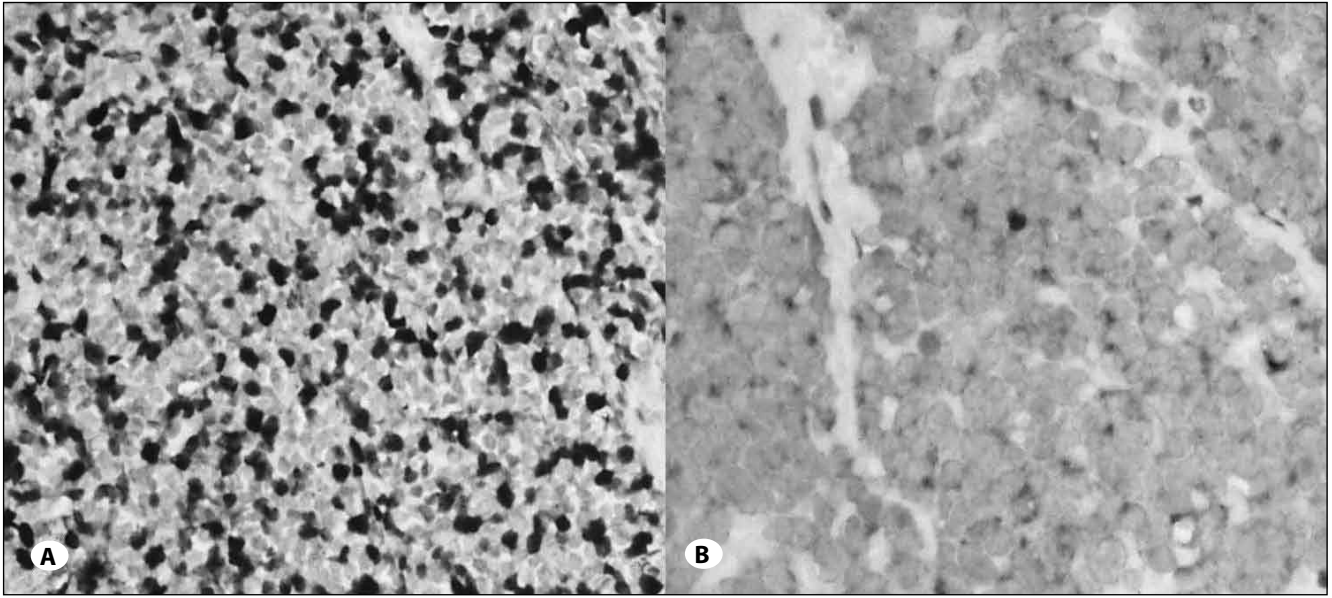
Şekil 6: Damar çevresinde dizilim gösterme eğiliminde dar sitoplazmalı yuvarlak-oval nükleuslu küçük boyutlu primitif hücreler izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin X100).

kliniğimize kabul edilen hastanın kranial, servikal ve torakal MRG'leri tekrar edildi. Posterior fossadaki tutulumu ait belirgin değişiklik izlenmedi. Fakat servikotorasik nodüler tutulumu ait olan lezyonun belirginleşip üst servikal bölgeye doğru uzandığı görüldü . Hasta için yapılan Radyasyon Onkolojisi ve Medikal Onkoloji konseyinde posterior fossa lezyonu için biyopsi kararı çıktı ve hastaya posterior fossa dekompresyon cerrahisi yapıldı. Sol suboksipital kraniyektomi sonrasında duranın kalınlaştığı ve sol serebellar folyaların kaybolduğu izlendi. Vermisten başlayıp 3 cm laterale, 3 cm derinliğe ve transvers sinüse 3 cm kalasıya kadar serebellar doku eksizyonu yapıldı. Patoloji sonucu yeniden PNET olarak bildirdi. Hasta postoperatif 7. günde RT ve KT almak üzere Onkoloji servisine devredildi. Buradaki tedavisi sırasında bilinci gerileyen, genel durumu bozulan hasta 20 gün sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

PNET, sıklıkla çocuk ve genç yetişkinlerde izlenen, saldırgan ve kötü differansiye bir tümördür. Bu tümörler sıklıkla çocuklarda posterior fossada izlenir ve bu sPNET (medulloblastoma) olarak adlandırılır. sPNET; ayrıca pineal gland, serebrum ve beyin sapında izlenebilir (1, 6, 8, 10). Primer spinal lokalizasyonlu olabilen (intramedüller, intradural ekstrapomedüller, epidural) pPNET ise Ewing sarkoma ile aynı grup içerisinde konuşlandırılır (Ewing sarkoma ailesi) (4, 5, 6, 7, 10). sPNET çok sıklıkla çocuklarda izlenirken, pPNET ise genç yetişkinler ve adultlarda görülür (3).

PNET; küçük, uniform, Homer Wright rozetleri olarak adlandırılan nöral diferansiyasyon gösteren, hiperkromatik nükleuslu tümörlerdir (5, 6, 7, 9). sPNET ve Ewing sarkom ailesi tümörleri, farklı prekürsör hücrelerden kaynaklanır. sPNET, serebellumun dış tabakasından, 4. ventrikül subependimal matriks hücrelerinden veya pineal prekürsör hücrelerinden kaynaklanırken; pPNET'inde aynı gruptan sayıldığı Ewing sarkom ailesi tümörleri ise nöral krest hücrelerinden köken alırlar (1, 9).



Şekil 7: Tümör hücrelerinde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (A) ve Sinaptofizin ile pozitif boyanma (B) görülmektedir (İmmunohistokimya X100, X200).

sPNET ve pPNET histolojik olarak benzerlik göstermesine rağmen, immünohistokimyasal ve genetik profil açısından farklılık gösterirler. Patolojik incelemede Homer Wright rozetlerinin varlığı ve 2 ya da daha fazla nöral immünohisokimyasal belirteçlerin varlığı (nöron spesifik enolaz, S100 protein, sinaptofizin, nörofilament proteinler, Leu 7) pPNET tanısı için gereklidir. Ayrıca intraselüler glikojen varlığı pPNET tanısını güçlendirir. İmmünohistokimyasal boyamada CD99 ekspresyonu pPNET için oldukça spesifikdir. sPNET izokrom 17q gibi sitogenetik anomalilerle birlikte. pPNET de t(11;22)(q24;q12) respirokale translokasyonu karakteristikken, bu durum sPNET de görülmez (4, 6, 7, 10).

sPNET ve pPNET tümör büyümesi ve yayılımı açısından da farklılık gösterir. pPNET sıklıkla epidural alandan kaynaklanır ve paravertebral dokulara doğru gelişir. sPNET nadiren santral sinir sistemi dışına metastaz yaparken pPNET de akciğer, kemik ve kemik iliği metastazlarına rastlanır (2, 7).

İnfratentoriyal sPNET'li çocuklarda, en sık kullanılan tedavi protokollerinde, hem başlangıç olarak hem de izleyecek RT ile birlikte KT, şu anda standart tedavi durumundadır. pPNET hastalarında, erken tam tümör rezeksiyonunu izleyen KT ve RT tercih edilmelidir. pPNET hastalarında prognoz oldukça kötüdür ve hastaların %63'ünün 36 ay içinde kaybedildiği bilinmektedir. Prognoz; tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne, rezektabilitesine ve metastazın varlığına göre değişebilmektedir (4, 5, 10).

Yukarıdaki bilgiler ışığında bizim hastamızı değerlendirirsek, hastamızın ilk başvurusunda alt torakal alanda spinal kordu dolduran kitle yanında üst torakal ve orta servikalde nodüler tutulum mevcuttu. Ayrıca serebellumda belirgin kitle olmamasına rağmen kontrastlanma mevcuttu. Torakal bölgeye yapılan cerrahi sonrasında kranial lezyon değişmemiş

ama servikal lezyon büyümüş ve belirgin kitle imajıyla üst servikale uzanmıştı. Hastanın immünohistokimyasal incelemesinde CD99 (-) ti. İlk tanı anında kranial lezyonunda olması hastamızın primer pPNET olmadığı kanısına vardırı. Bununla birlikte primer olarak sPNET lezyonunun spinal kanala yayılımı olarak kabul ettiğimiz hastamızı; klinik, radyolojik ve prognoz açısından da değerlendirdiğimizde oldukça atipik davranışta olduğunu görüyoruz. Buradan yola çıkarak sPNET ve pPNET tanımlamasında ve ayırıcı tanısının yapılmasında sitogenetik çalışmalara ağırlık verilmesinin gerekli olduğunu ve bu ayırım yeterli düzeyde yapılabilirse de tedavi ve prognozda farklılıklar yaratılabileceğini düşünürüz.

KAYNAKLAR

1. Albrecht CF, Weiss E, Schulz-Schaeffer WJ, Albrecht T, Fauser S, Wickboldt J, Hess CF: Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: report of two cases and review of the literature. *J Neurooncol* 61:113-120, 2003
2. Benesch M, Sperl D, von Bueren AO, Schmid I, von Hoff K, Warmuth-Metz M, Ferrari R, Lassay L, Kortmann RD, Pietsch T, Rutkowski S: Primary central nervous system primitive neuroectodermal tumors (CNS-PNETs) of the spinal cord in children: Four cases from German HIT database with a critical review of the literature. *J Neurooncol* 22: (epub ahead of print).
3. De Tommasi A, De Tommasi C, Occhiogrosso G, Cimmino A, Parisi M, Sanguedolce F, Ciappetta P: Primary intramedullary primitive neuroectodermal tumor (PNET)- case report and review of the literature. *Eur J Neurol* 13:240-243, 2006
4. Dorfmueller G, Würtz FG, Umschaden HW, Kleinert R, Ambros PF. Intraspinal primitive neuroectodermal tumour: Report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 141:1169-1175, 1999

5. Harimaya K, Oda Y, Matsuda S, Tanaka S, Chuman H, Iwamoto Y: Primitive neuroectodermal tumor and extraskelatal Ewing Sarcoma arising primarily around tje spinal column. Report of four cases and review of the literature. Spine 28:E408-E412, 2003
6. Isotalo PA, Agbi C, Davidson B, Girard A, Verma S, Robertson SJ: Primary primitive neuroectodermal tumor of the cauda equina. Hum Pathol 31: 999-1001, 2000
7. Kampman WA, Kros JM, De Jong THR, Lequin MH: Primitive neuroectodermal tumours (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central or peripheral PNET. Case report of a primary spinal PNET occurrence with a crtical literature review. J Neurooncol 77:65-72, 2006
8. 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
9. Navarro R, Laguna A, De Torres C, Cigudosa JC, Sunol M, Cruz O, Mora J: Primary Ewing sarcoma of the tentorium presenting with intracranial hemorrhage in a child. Case report and review of the literature. J Neurosurg Pediatrics 107:411-415, 2007
10. Ozdemir N, Usta G, Minoglu M, Erbay AM, Bezircioglu H, Tunakan M: Primary primitive neuroectodermal tumor of the lumbar extradural space. Case report. J Neurosurg Pediatrics 2:215-221, 2008