



Pineal Bölge Tümörleri

Pineal Region Tumors

Adnan DAĞÇINAR

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Adnan DAĞÇINAR / E-posta: adnandagcinar@yahoo.com

ÖZ

Pineal bölge tümörleri çocukluk çağında tüm intrakranial tümörlerin %3-8 ini oluşturur. Çok farklı tümör tipleri izlenebilir. En büyük grubu germ hücreli tümörler oluşturur. Diğer lezyonlar pineal bez ve çevre dokudan köken alırlar. Tümör tipine göre farklı tedavi yöntemlerinin uygulanması gerekir. Bu yazıda pineal bölge tümörlerinin anatomik ,patolojik, radyolojik, klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Pineal tümör

ABSTRACT

Pineal region tumors constitute 3-8% of childhood intracranial tumors. Many different types of tumors may be observed. Germ cell tumors are the largest group. The other lesions origin from pineal cells and surrounding tissues. Different treatment modalities according to tumor type should be performed. In this manuscript, anatomical, pathological, radiological, clinical features and current treatment methods of pineal region tumors are discussed.

KEYWORDS: Pineal tumor

GİRİŞ ve ANATOMİ

Pineal bölge tümörleri çocukluk çağında tüm intrakranial tümörlerin %3-8'ini oluşturur (1). Çok farklı tümör tiplerinin ortaya çıkabildiği bu bölge, anatomik lokalizasyonu nedeniyle cerrahi açıdan zorluklar barındırmaktadır.

Pineal bölge, merkezi pineal bez olan pulvinar talami, korpus kallozumun spleniumu, vermisin superioru, tektal plate ve 3.ventrikülün posterioru tarafından çevrilmiş bir lokalizasyondur. Superior vermian sistem, kuadrigeminal sistem, velum interpozitum sistem, posterior perikallosal sistem ve bu boşlukların içinde yer alan damarsal yapılar bölgenin anatomik oluşumunu tamamlamaktadır. Pineal bez, bir sapla 3. ventriküle bağlanmış uzantı şeklindedir ve superior kolların üzerine doğru yaslanmıştır. Sapın kranial kısmının 3. ventrikülle birleştiği bölgede habenular komisür, kaudal kısmının 3. ventrikülle birleştiği yerde ise posterior komisür yer alır. Tektal plate ve pineal bezin hemen yanında iki taraflı pulvinar talamiler yer alır. İnferoposteriora vermisin superioru, superiora splenium korpus kallozum, posteriora ise tentoryum, bezin içinde yerleşmiş olduğu kuadrigeminal sistemayı çevreler. Galen veni, internal serebral venler, bazal venler ve presantral serebellar venler gibi venöz oluşumların drenajını alarak splenium korpus kallozumun altından geçip tentoryum açıklığının posteriorunda inferior sagittal sinüsle birleşir ve sinüs rektusu oluşturarak beynin derin venöz drenajını sağlar. Bu majör venöz oluşumlar dışındaki damarsal yapılar posterior serebral arterin distal dalları ve superior serebellar arter dallarıdır (3,5,20).

PATOLOJİ

Bölgede çok farklı tümöral lezyonlar görülebilir (Tablo I). En sık izlenen tümörler germ hücreli tümörlerdir (2,3,4,5,6,8,20). Germinomlar (en sık) ve nongerminom germ hücreli tümörler (NGGHT) olarak iki grupta incelenebilirler. Germinomlar tüm germ hücreli tümörlerin %65-72'sini oluşturur. NGGHT ler, endodermal sinüs tümörü, koryo karsinom, embriyonel hücreli karsinom ve teratomlardır (matür ve immatür teratomlar) (2,3,4,5,6,8,20). Matür teratomlar dışında hepsi malign lezyonlardır. Germ hücreli tümörler yaklaşık %10-20 oranında miks olabilir (germinom + koryokarsinom; teratom+ endodermal sinüs tümörü vb.) (1,3,5). Suprasellar ve pineal eş zamanlı tümöral oluşumu sözkonusu olduğunda, teşhis germinom olarak konulabilir.

İkinci tümöral grup pineal hücreli lezyonlar olup pineasitom (gr1) ve pineablastomlardan (gr3-4) oluşur. Pineal hücreli lezyonlar bu bölgedeki tümörlerin %20-30 unu oluşturur. Pineasitomlar her ne kadar benign lezyonlar olsa da farklı diferensiyasyonlar sonucu malign karakter gösterebilirler (1,5).

Üçüncü grup diğer nöroepitelyal tümörlerden oluşur ve özellikle astrositik tümörler izlenir. Bu grupta pineal bölgenin papiller tümörü adında oldukça nadir bir lezyon 2003 de Jouvett tarafından tarif edilmiştir (10). Dünya Sağlık Örgütü tarafından Gr. 2-3 olarak kabul edilen bu lezyonun çok az sayıda rapor edilmesine bağlı olarak prognozu hakkında yeterli bilgi yoktur. Son grup ise bölgedeki farklı anatomik ve histolojik kökenlerden oluşan tümörlerdir ki çok çeşitlilik gösterirler (menenjiom, metastazlar, hemangioblastomlar, dermoid, epidermoid vb.) (1,5).

BELİRTİ ve BULGULAR

Belirti ve bulgular tümör lokalizasyonu ile yakından ilgilidir. En çok yakınma baş ağrısı nedeniyledir ve sıklıkla hidrosefaliye ikincildir. Lezyonun 3. ventrikül posterioru ve akuaduktta yaptığı bası obstrüktif tipte hidrosefaliye ve kafa içi basıncı artışı sendromuna neden olur (1,5,18).

Superior kolliküllere ve posterior kommissüre bası ekstraokuler hareketlerde bozulma, yukarı bakış felci, konverjans ve rotatuar nistagmus ile akomodasyon bozukluğuna neden olur (Parinaud sendromu). Daha ileri derecede beyin sapı basısı, aşağı veya yana bakış paralizisiyle giden Sylvian Akuadukt Sendromu'na yol açabilir. Göz kapağında retraksiyon, ptozis, 4. sinir felci gibi bulgular beyin sapı tutulumunun daha ileri seviyede olduğunu gösterir. Tümörün lokal yayılımı ve invazyonu özellikle büyük lezyonlarda motor ve vizüel kayıplara yol açabilir (5).

Diabet insipidus veya puberte prekoks şeklinde izlenebilen endokrin disfonksiyon genellikle tümörün 3. ventrikül duvarında öne doğru invazyonu veya tümör yayılımı sonucu oluşabilir. Germinomlarda ikili tutulum (suprasellar, pineal) diabet insipidusla ilk belirtisini verebilir (8).

TANI

Tümör Belirteçleri: Özellikle teratom dışı NGGHT'lerin belirlenmesinde ve takibinde yardımcıdır (Tablo II). Serum ve özellikle BOS da plazental alkalin fosfataz, α fetoprotein (α FP) ve β human koryonik gonadotropin (β HCG) hem tümör tipinin belirlenmesinde, hem tedavi planlanmasında hem de nükslerin saptanmasında önemlidir (1,3,5,8,17). Bu grup tümörler sekretuar germ hücreli tümörlerdir. BOS veya serumda α FP nin 25 ng/ml den, β HCG nin 50 IU /l den fazla olması anlamlı kabul edilmelidir (12).

Melatonin pineal bezden diurnal varyasyonla salınan bir hormondur. Tümör belirteci değildir. Lezyon varlığında salınımı azalır. Pineal kist pineasitom ayırımında (tümörlerde salınımı azalmıştır) yararlı olabilir (15).

Radyoloji: Pineal bölge lezyonlarının patognomik özellikleri olmamakla beraber bazı radyolojik bulgulara dayanarak ön tanı ve prognoz hakkında tahminler yapılabilir.

Germinomlar BBT'de (bilgisayarlı beyin tomografisi) hipodens lezyonlar olup kuvvetle opaklaşırlar. MRG' de (manyetik rezonans görüntüleme) iyi sınırlı, yuvarlak veya lobule, T1 ve T2 sekanslarda gri cevhere göre hipointens lezyonlardır. İki taraflı talamik tutulum ve kelebek benzeri görünüm germinomları akla getirmelidir (2). Eş zamanlı suprasellar lezyonlarda ilk tanı germinomlardır (Şekil1A,B). MRG'de de homojen olarak opaklaşan lezyonlardır (2,13).

Teratomlar BBT de kistik ve solid parçaları olan keskin sınırlı, yağ ve kalsifikasyon içeren lezyonlar olarak göze çarparlar (2,9). Aynı özelliklere MRG görüntülerinde de rastlanır. Sınırların daha az belirgin olduğu kalsifikasyon ve yağ dokusunun görece daha ufak izlendiği, çevresel ödeme yol açan iniltratif

Tablo I: Pineal Tümörlerin Histopatolojik Sınıflaması

Germ Hücreli	1. Germinom 2. Nongerminom Germ Hücreli Tümörler - Endodermal sinüs tümörü - Koryokarsinoma - Embriyonel hücreli karsinom - Teratom (matür, immatür) 3. Miks Germ Hücreli Tümörler
Pineal Hücreli	1. Pineasitom 2. Pineblastom
Nöroepitelyal	1. Astrositom 2. Pineal Bölgenin Papiller Tümörü 3. Diğer
Diğer	1. Metastazlar 2. Menenjiomlar 3. Dermoid, Epidermoid Tümörler 4. Diğer

Tablo II: Pineal Tümörlerde Tümör Belirteçleri

	α FP	β HCG	PLAP
Germinom	-	-/+	++
Embriyonel hücreli karsinom	+	+	-
Endodermal sinüs tümörü	+++	-	-
Koryokarsinom	-	+++	-
Teratom	-/+	-	-

α FP: alfa fetoprotein, **β HCG:** beta human koryonik gonadotropin; **PLAP:** plazental alkalin fosfataz.

karakterli teratoid tümörlerde malign komponentlerin olduğu düşünülmelidir (9).

NGGHT lerden koryokarsinoma sıklıkla intratümöral kanamalarla beraber izlenir (13). Diğer NGGHT ler ise invaziv karakterli, heterojen opaklaşan, çevresel ödeme yol açabilen lezyonlar olarak görülürler (2).

Pineal parankimal tümörlerin gerek benign gerekse malign tipleri BBT de hiperdenstir. Sıklıkla kalsifikasyon içerirler. Kuvvetle opaklaşırlar, pineositomlar daha homojen opaklaşırken pineablastomlar daha invaziv görünümündedir (23). Diğer pineal bölge lezyonları (astrositom, menenjiom, dermid vb.) ise kendilerine has radyolojik özellikleri yansıtır.

Pineal kistler tümöral lezyonlar olmamalarına rağmen rutin MRG çalışmalarında sıklıkla izlenebildiğinden ayırıcı tanılarının bilinmesi gerekir. Otopsielerde yaklaşık %40, MRG çalışmalarında ise %1,5-4 oranlarında izlenebilen bu kistler çoğunlukla 1 cm. den ufaktır (14). Hiçbir zaman hidrosefaliye ve beyin sapı basısına yol açmazlar. Kist içeriği BOS ile izointens olup kontrast sonrası ince çizgisel çevresel opaklaşma tipiktir (14).



Şekil 1: A) Suprasellar ve pineal yerleşimli germinom olgusu. **B)** Olgunun endoskopik 3. Ventrikülostomi ve 2 kür KT sonrası kontrol filmi.

TEDAVİ

Tedavide amaç, lezyonu ve neden olduğu klinik bulguları ortadan kaldırmaktır. Lezyonun histopatolojik tanısı ve hidrosefalinin varlığı tedavi algoritmasını yönlendiren en önemli unsurlardır (Tablo III) (1,2,3,4,5,6,18,20).

Tedavi öncesi histolojik tanı esastır. Bu amaçla endoskopik, streotaktik yöntemler kullanılabilir (24,25). Streotaktik biopsi yeterli materyal alınmaması (miks tümörler gözden kaçabilir) ve lezyonun kanama riski (derin venöz yapılardan veya tümörden) nedeniyle sadece hidrosefali olmayan olgularda tercih edilmelidir. Elektromagnetic-guided nöroendoskopi bu olgularda daha güvenli bir seçenek olarak kullanılmaya başlamıştır (21).

Pineal tümörler sıklıkla hidrosefaliyle karşımıza çıktığı için hidrosefalinin tedavisi genellikle ilk adımdır. Hidrosefali varlığında endoskopik biopsi ve 3. ventrikülostomi hem histolojik tanı hem de hidrosefalinin tedavisi için ilk seçenek olmalıdır. Üçüncü ventrikülostomi sırasında kullanılan delikten daha önde yerleşmiş bir burr-hole ile her iki girişim de başarılıdır. Üçüncü ventrikülostominin başarılı olmadığı durumlarda drenaj veya şant uygulamaları denenebilir.

BOS veya kanda bakılan tümör belirteçleri tedaviyi yönlendiren diğer önemli faktörlerdir. Sekretuar NGGHT lerin (endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, koryokarsinom) tanısı bu belirteçler yardımıyla histolojik inceleme gerekmeden konulabilir. Bu lezyonlara doğrudan kemoterapi

(KT) başlanmalı, KT sonrası rezidü tümör varsa cerrahi olarak total çıkarılmalı ve tümörün invazivitesine göre lokal ya da kraniospinal radyoterapi (RT) planlanmalıdır (1,3,4,5,6,18,20).

Biopsi tanısı germinom olan olgularda RT'nin %100 küratif olduğu bilinmekle birlikte yan etkilerini azaltmak amacıyla tanı sonrası KT önerilmektedir (6). KT sonrası rezidü lezyonlar yine cerrahi olarak çıkarılmalı, lojda rezidü tümör olmadığı gösterilen olgularda ventriküler sistemin radyoterapi yapılmalıdır. Cerrahinin yeri tartışmalı olmakla beraber özellikle rezidü lezyonlarda RT öncesi yapılan rezeksiyonun prognozu olumlu etkilediği bilinmektedir.

Pineal parankimal tümörler, teratomlar ve diğer lezyonlarda birincil yaklaşım tümörün maksimum çıkarımıdır (3,4,5,6). Ek tedavi tanıya göre planlanır. Pinesitomlarda total rezeksiyon sonrası radyolojik takibin yeterli olduğunu bildirenler olduğu gibi farklı diferensiyasyon içeren lezyonlarda adjuvant tedavi gereksinimi doğabileceği de bildirilmiştir. Pineblastomlarda cerrahi sonrası RT ve KT tedavinin ayrılmaz parçalarıdır (1,6,20). Matür teratomlarda total rezeksiyon tedavi için yeterlidir. Diğer lezyonlarda (meningiom astrositom, vb.) standart tedavi yöntemleri uygulanır.

Streotaktik radyocerrahi özellikle nüks lezyonlarda lokal ışınlama için uygun bir yöntem olabilir (5).

Cerrahi Yöntemler: Pineal bölgeye yaklaşımda kullanılan yöntemlerin başlıcaları;

1. Oksipital transtentoryal (19). Modifikasyonu 3/4 prone pozisyonlu yaklaşımdır.
2. İnfratentoryal supraserebellar (11),
3. Parietal transkalozal (7)
4. Parietal transkortikal-transventriküler (22) olarak sayılabilir.

En sık kullanılan yöntemler oksipital transtentoryal ve infratentoryal supraserebellar yaklaşımlardır (3,4,7,11,19,20,22). Oksipital transtentoryal yaklaşımda girişim yapılacak taraf 15-45 derece aşağıda olacak şekilde ve baş fleksiyonda prone pozisyon verilir. Medialde orta hatta, kaudalde transvers sinüs hizasına ve kranialde alt sınırın yaklaşık 7-8 cm. superioruna, lateralde orta hattan 4-6 cm. uzağa yerleşen bir kraniotomi yapılır. Dura orta hatta doğru açılır ve oksipital lob superolaterale doğru ekarte edilerek tentoryum açıklığının posterioruna ulaşılır (Şekil 2). Ekartman sırasında özellikle internal oksipital venin yaralanmamasına dikkat etmek gerekir. Hemianopsiye neden olabilir. Tentoryum, sinüs rektusun 1cm. lateralinden, posteriora doğru 2-4 cm. kesilerek infra ve supratentoryal alana hakim olunur. Kuadrigeminal sistern posterior araknoidi açılır. Tümör, splenium ve Galen veninin altındadır. Her iki bazal ven tümörün kenarlarında seyrederek Galen venine dökülür. Tümörün arka üst kısmında presantral serebellar ven izlenebilir ve kesilebilir. Diğer venöz oluşumların tümü korunmalıdır. Özellikle supratentoryal büyük parçası olan veya yanlara yayılmış olgularda uygun bir yaklaşımdır. Büyük

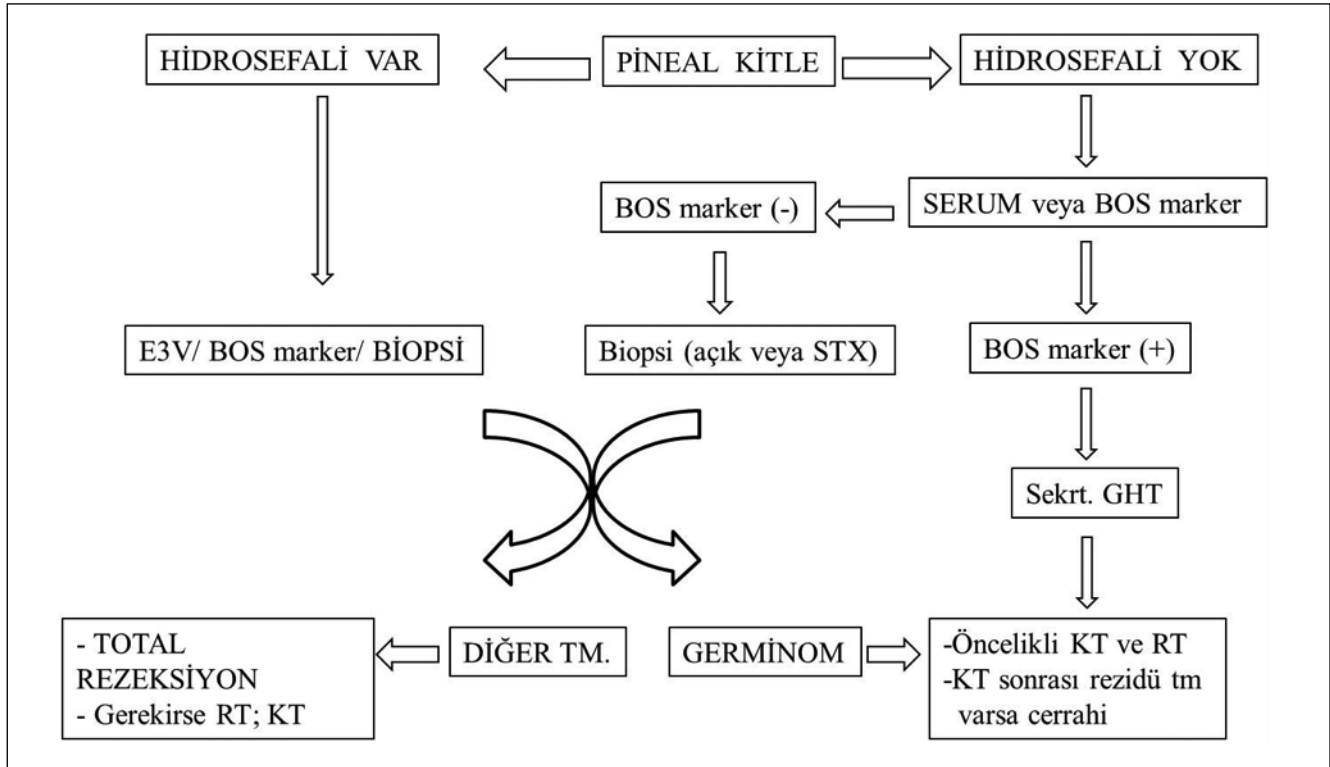
venlerin tümörle aramızda olması ve falksın diğer tarafının izlenememesi yaklaşımın sorunlu yanlarıdır (4,19).

İnfratentoryal supraserebellar yaklaşımda subokspital bölgede transvers sinüslere yaslanan orta hat kraniotomisi yapılır. Dura açılarak sinüs tarafına asılır. Asıcı venalar yakılıp kesilerek serebellumun tentoryumdan ayrılması sağlanır. Serebellumun tentoryal yüzü orta hatta takip edilerek tentoryum açıklığının posterioruna ulaşılır (Şekil 2). Araknoid açıldığında tümör hemen karşımıza çıkar. Büyük venöz yapıların tümü tümörün üst kısmında kalmıştır. Fazla lateral ya da supratentoryal geniş yayılımı olan lezyonlarda yetersiz kalabilir (4,11).

PROGNOZ

Matsutani 1997 de germ hücreli tümörleri prognostik anlamda 3 gruba ayırmıştır (16). Germinom ve matür teratomlarda mükemmel (%90 üzeri on yıllık yaşam), immatür teratomlarda orta-iyi (%70 üzeri on yıllık yaşam), diğer germ hücreli tümörlerde ise kötü (%9-27 üç yıllık yaşam) prognoz belirlemiştir. Bruce pineositomlarda %55-62 beş yıllık yaşam oranı verirken pineablastom olgularının çoğunluğunun ilk iki senede öldüğünü bildirmiştir (3). Günümüzde değişen ve daha başarılı hale gelen KT tedavileriyle, yan etkisi azaltılmış etkinliği artırılmış radyoterapi uygulamaları sonuçların giderek daha başarılı olmasını sağlamıştır. Germ hücreli ve pineal hücreli lezyonlar dışında kalan tümörlerin prognozu beynin diğer bölgelerinden farklı değildir (20).

Tablo III: Pineal Tümörlerde Tedavi Algoritması



STX: streotaktik; **End:** endoskopik; **Sekt:** sekretuar; **RT:** radyoterapi; **KT:** kemoterapi.



Şekil 2: İnfratentoryal belirgin uzanımı olan pinealoblastom olgusunda oksipital transtentoryal (beyaz ok) ve infratentoryal supraserebellar (içi boş ok) yaklaşımlar. Siyah çizgi: tentorium serebelli.

SONUÇ

Pineal bölge tümörleri tedavi şekillerinin ve cerrahi yaklaşımların karmaşıklığına rağmen her geçen gün daha başarılı tedavi edilebilen lezyonlardır. Sekretuar NGGHT dışındaki tümörlerde son derece iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Al-Hussaini M, Sultan I, Gajjar AJ, Abuirmileh N, Qaddoumi I: Pineal gland tumors: Experience from the SEER database. *J Neurooncol* 69: 221-236, 2009
2. Barkovich JA: *Pediatric Neuroimaging*, dördüncü baskı. Philadelphia:Lippincott Williams ve Wilkins, 2005:594-603
3. Bruce JN, Conolly E, Stein B: Pineal and germ cell tumors. Kaye A, Laws E (ed), *Brain Tumors*, ikinci baskı. Londra: Churchill Livingstone, 2001: 771-800
4. Bruce JN, Ogden AT: Surgical strategies for treating patients with pineal region tumors. *J Neurooncol* 69:221-236, 2001
5. Bruce JN: Pineal tumors: Winn RH(ed); Youman's *Neurological Surgery*, cilt: 1, beşinci baskı. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1011-1029
6. C.G.C.T.W.G.C: Interim guidelines for the treatment of intracranial germ cell tumors. Version 2.1, 2008
7. Dandy WE: An operation for removal of pineal tumors: *Surg Gynecol Obstet* 33: 113-119, 1921

8. Fetelli MR, Stein BM: Neuroendocrin aspects of pineal tumors. Zimmerman EA, Abrams GM (ed), *Neurological Clinics: Neuroendocrinology and Brain Peptides*, dördüncü cilt. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 877-905
9. Fujimaki T, Matsutani M, Funada D: CT and MR features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 19:217-226, 1994
10. Jouvet A, Fauchon F, Liberski P, Saint-Pierre G, Didier-Bazes M, Heitzman A: Papillary tumor of the pineal region. *American Journal of Surgical Pathology* 27:505-512, 2003
11. Krause F: Operative freilegung der Vierhugel, nebst Beobachtungen über Hirndruck und dekompensation. *Zentrabl Chir* 53:2812-2819, 1926
12. Lee D, Suh YL: Histologically confirmed intracranial germ cell tumors: An analysis of 62 patients in a single institute. *Virchow's Arch* 457: 347-357, 2010
13. Liang I, Korogi Y, Sugahara T: MRI of intracranial germ cell tumors. *Neuroradiology* 44:382-388, 2002
14. Mamourian AC, Yarnell T: Enhancement of pineal cyston MR images. *AJNR* 12:773-774, 1991
15. Mander M, Marcol W, Bierzinska-Macyszyn G, Kluczevsja E: Pineal cysts in childhood. *Childs Nerv Syst* 19:750-775, 2003
16. Matsutani M, Sano K, Takakura K: Primary intracranial germ cell tumors; a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:446-455, 1997
17. Qaddoumi I, Sane M, Li S, Kocak M, Pai-Panandiker A, Harreld J, Klimo P, Wright K, Broniscer A, Gajjar A: Diagnostic utility and correlation of tumor markers in the serum and cerebrospinal fluid of children with intracranial germ tumors. *Childs Nerv Syst* 28:1017-1024, 2012
18. Pettorini BL, Al-Mahfoud R, Jenkinson MD, Avula S, Pizer B, Malluci C: Surgical pathway and management of pineal region tumors in children. *Childs Nerv Syst* 29:433-439, 2013
19. Poppen JL, Marino R Jr: Pineolomas and tumors of the posterior portion of the third ventricle. *J Neurosurg* 28: 357- 364, 1968
20. Rosenfeld JV: *Supratentorial approaches to pineal tumors: Kaye AH, Black PM (ed.), Operative Neurosurgery, Cilt 1, Birinci baskı, Londra, Churchill-Livingstone, 2000:825-840*
21. Sangra M, Clark S, Hayhurst C, Mallucci C: Electromagnetic-guided neuroendoscopy in the pediatric population: *J Neurosurg Pediatr* 3:325-330, 2009
22. Van Wagenen WP: A surgical approach for the removal of certain pineal tumors. *Surg Gynecol Obstet* 53: 216-220, 1931
23. Vaquero J, Ramiro J, Martinez R, Coca S, Bravo G: Clinicopathological experience with pineocytomas: report of five surgically treated cases. *Neurosurgery* 27: 612-618, 1990
24. Wong TT, Chen HH, Liang ML, Yen YS, Chang FC: Neuroendoscopy in the management of pineal tumors: *Childs Nerv Syst* 27:949-959, 2011
25. Zacharia BE, Bruce JN: Stereotactic biopsy considerations for pineal tumors: *Neurosurg Clin N Am* 22:359-366, 2011