



Derleme

Spinal Gliomlar

Spinal Cord Glioma

Ömer ÖZDEMİR, İlker SOLMAZ

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Yazışma adresi: Ömer ÖZDEMİR ✉ dromerozdemir1982@gmail.com

ÖZ

Spinal gliomlar tüm spinal primer tümörlerin %20'sini oluşturur ve merkezi sinir sistemi neoplazmaları içinde çok nadir görülürler. Bu tümörler serebral gliomlar ile çeşitli özellikleri paylaşırlar. Astrositom ve ependimom gibi serebral hemisferlerin gliomları ile aynı histopatolojik sınıflandırmayı kullanırlar. Tümör derecesinin belirlenmesi klinik davranışı öngörmeye yararlıdır. Spinal Gliomlar, serebral gliomlarda kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre derecelendirilir ve bu derecelendirme güçlü bir prognostik göstergedir. Nadir görüldüğünden dolayı literatürde yetişkin ya da pediatrik popülasyonda yapılmış geniş hasta serilerinden oluşan araştırmalara rastlanmamaktadır. Bu sebeple radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi için net bir konsensus oluşmadığı gibi prognoz üzerinde de net bir söz birliği yoktur. Bu bilgiler ışığında bu konudaki mevcut literatürün taranması hedeflenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Spinal, Gliom, Omurilik

ABSTRACT

Spinal gliomas account for 20% of all spinal primary tumors and are very rare within neoplasms of the central nervous system. These tumors share various features with cerebral gliomas. They share the same histopathological classification as gliomas of cerebral hemispheres such as astrocytoma and ependymoma. Determination of tumor grade is useful in predicting clinical progression. Spinal gliomas are graded according to the World Health Organization (WHO) criteria used in cerebral gliomas, which is a strong prognostic indicator. Due to its rarity, there are no studies in the literature on large patient series in the adult or pediatric population. Therefore, there is no clear consensus about treatment decision (radiotherapy, chemotherapy, or surgery) and there is no clear consensus on prognosis. In line with this information, we aimed to review the existing literature on this subject.

KEYWORDS: Spinal, Glioma, Cord

■ GİRİŞ

Spinal gliomlar (SG), tüm spinal primer tümörlerin %20'sini oluşturur ve schwannom ve spinal meningiomlardan sonra en sık 3. primer spinal tümörlerdir (37). SG, intrakranial yerleşimli gliomlara göre oldukça nadirdir, merkezi sinir sistemi neoplazmalarının %2-4'ünü temsil eder (16). Bu tümörler serebral gliomlar ile çeşitli özellikleri paylaşırlar. Astrositom ve ependimom gibi serebral hemisferlerin gliomları ile aynı histopatolojik sınıflandırmayı kullanırlar. Tümör derecesinin belirlenmesi klinik davranışı öngörmeye yararlıdır (31). SG, serebral gliomlarda kullanılan WHO kriterlerine göre derecelendirilir ve bu derecelendirme güçlü bir prognostik göstergedir (17).

■ SPİNAL ASTROSİTOMLAR

Omuriliğin astrositomları nadir görülen neoplazmalar olup, yılda 100,000'de 0,8 ile 2,5 arasında bir sıklıkta ortaya çıkmaktadır ve bu da onları beyin astrositomlarından 10 kat daha az yaygın kılmaktadır (1). Astrositomlar çocuklarda daha sık görülür (3). Ependimomlara göre daha az görülür (%45) ve daha kötü prognoza sahiptirler (16). Düşük dereceli astrositomlar, tümörlerin yaklaşık %75 - 90'ını oluştururken, geri kalanı yüksek dereceli astrositomlardır (7,20). Yaklaşık %40'ında ortaya çıkan tümörle ilişkili bir syrinx mevcuttur. Syrinx, düşük dereceli astrositomlarda daha sık görülür (32,37).

Sağ kalımın en güçlü belirleyicisi, tümör grade'idir (9). Pediatrik Glioblastoma (GBM)'da radyoterapi ve kemoterapinin çok az yararı olduğu düşünülmektedir (21,24).

■ SPİNAL EPENDİMOMLAR

Spinal ependimomlar, spinal astrositomlardan biraz daha yaygındır (%55) (1,5,31,37). Ependimomlar erişkin yaşlarda sık görülen spinal gliomlar iken (ortalama 45 yaş), astrositomlar çocuklarda daha sık görülür (3,16). Düşük gradeli ependimom olumlu bir prognoza sahiptir. Gross-total rezeksiyon sağ kalım ile ilişkili en önemli faktördür (4,33). Holokord lezyonları nadirdir. Syrinx, ependimomlarda spinal astrositomlardan daha yaygındır. Lezyonlar genellikle iyi sınırlıdır (17). Düşük grade'li ependimomlar (WHO grade I-II), anaplastik ependimomlara (WHO grade III) göre daha yaygındır. Spinal kord ependimomlarının iyi sınırlı, kapsüllü yapısı, genellikle agresif cerrahi rezeksiyona izin verir. Bu nedenle, total bir rezeksiyon, bu tümörü olan hastalar için birincil tedavi hedefi olmalıdır. Yüksek dereceli ependimomlar daha invaziv bir karakter sergilediğinden total rezeksiyonu daha zordur (17).

■ TANI

Manyetik Rezonans (MR) ile tanı konulur. Hastanın kliniğine ve muayenesine göre bölgesel MR yapılır.

Astrositomlar, kord parankiminden ortaya çıkan, tipik olarak omurilik içinde eksantrik bir konuma sahiptirler. Bunlar egzofitik olabilir ve hatta büyük ölçüde ekstramedüller görünebilir. Genellikle kötü tanımlanmış marjları vardır. Peritümöral ödem ~%40 oranında bulunur. İntratümöral kistler ~%20 oranında bulunur ve peritümöral kistler ~%15 oranında bulunur. Ependimomların aksine, kanama nadirdir. T1 sekansında, hipointense – izointens; T2 sekansında, hiperintens; genellikle heterojen şekilde kontrastlanan görünüm izlenir (35).

Ependimomlar, merkezi kanalı kaplayan ependimal hücrelerden kaynaklandığı için, omuriliğin orta bölümünü işgal etme eğiliminde olur ve simetrik kord genişlemesine neden olurlar. İyi sınırlıdır. Tümör kistleri %22 oranında bulunur. Syrinx olguların %9-50'sinde görülür. İntrakraniyal ependimomların aksine kalsifikasyon nadirdir. Tipik sinyal özellikleri, T1 sekansında çoğu hipointens; kist oluşumu, tümör nekrozu veya kanama meydana gelirse karışık sinyal lezyonları görülür. T2 sekansında hiperintens görülür. Peritümöral ödem olguların %60'ında görülür. Kanama olguların %20-33'ünde (T2 ağırlıklı görüntülerde bir hipointense hemosiderin kenarı) görülür, buna "kapak işareti" denir (19). Kapak işareti, hemanjiyoblastomlarda ve paragangliomlarda da görülebileceği gibi, ependimom için de patognomoniktir. Güçlü ve heterojen kontrastlanma izlenir.

■ YAŞ ve CİNSİYET

Normal popülasyona göre daha erken yaşlarda karşımıza çıkar. Küçük yaş hem düşük hem de yüksek gradeli spinal gliomlarda sağ kalımın prognostik bir göstergesidir (21). Yetişkin hastaların, pediatrik hastalara göre mortalite oranı daha yüksektir (16). Erkeklerde kadınlara göre daha sık

görülür, ancak literatürdeki genel fikir birliği, spinal gliomlarda sağ kalımda her iki cinsiyette de aynıdır (21). Ancak erkek cinsiyetin daha yüksek sağ kalım değerlerine sahip olduğunu gösteren yazılar da vardır (17,43).

■ TÜMÖR LOKALİZASYONU

Spinal ependimomların baskın yeri servikal kord iken, astrositomlar torasik segmentlerde daha sık görülür. Servikal tümör lokasyonunda tam rezeksiyon oranı en yüksektir. Spinal Ependimomlar genelde iyi sınırlı lezyonlar olduğundan ve servikal bölgede daha çok görüldüğünden, servikal bölge tümörlerinde tam rezeksiyon ihtimali yüksektir (36). Torasik segment tümörü olan hastalarda, üçten fazla spinal seviyede lezyonu olan hastalarda daha yüksek kalıcı nörolojik defisit riski vardır (8).

■ KEMOTERAPİ

Kemoterapinin spinal gliomlar üzerindeki etkinliğini gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Yüksek dereceli intrakraniyal gliomlarda kemoterapi standart bir uygulamadır ve yakın zamanda düşük gradeli gliomlarda yararları gösterilmiştir (36). Yetişkin hastalardan oluşan bir seride yapılan çok değişkenli bir analizde, kemoterapi sağ kalım ile ilişkili bulundu (9). Pediatrik grupta radyoterapi ile verilen kemoterapinin uzun süreli sağ kalım üzerinde etkisi çok az olarak bulundu (29).

■ RADYOTERAPİ

Radyoterapi (RT), yüksek gradeli gliomlarda rezeksiyonun derecesine bakılmaksızın hastalık kontrolü ve leptomeningeal yayılımın önlenmesi için asıl tedavi olmuştur (13,15). Tüm hastalara RT yapılan bir çalışmada, 15 aylık bir medyan sağ kalım gösterilmiştir. WHO grade III tümörler için WHO grade IV tümörlere göre daha olumlu medyan sağ kalım saptanmıştır (34). Radyasyonun optimal zamanlaması veya dozla ilgili ortak bir karar yoktur. Bazı çalışmalar 40 Gy dozunu bazıları da 55 Gy'ye kadar olan dozlara çıkmayı önermektedir (11,42). RT ameliyattan önce ya da sonra yapılması tartışmalıdır (11,16). RT'nin, yüksek gradeli gliomlarda düşük gradeli gliomlara göre mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (36).

■ SPİNAL GLİOBLASTOM

Spinal glioblastom, çok nadir görülen bir durumdur. Servikal bölge, omuriliğin en sık etkilenen bölgesidir (28). Hastanın kliniği, tümörün büyüme hızına ve lokalizasyona göre değişkenlik gösterir. Bir primer spinal tümörünün en sık beklenen semptomu, herhangi bir nörolojik defisit oluşmasından çok önce var olan ağrıdır (14). Diğer yaygın semptomlar arasında motor güçsüzlüğü, yürüyüş anormallikleri ve bağırsak ve mesane sorunları yer almaktadır. Spinal glioblastomun tipik MR bulgusu, alt kutbunda çoklu kistlerin varlığını ve leptomeningeal tutulumu ihtiva eden kanama odakları içermesidir (22).

Diffüz orta hat gliomları, H3K27M mutanti, genetik olarak histon H3 kodlayan genlerdeki mutasyonlarla karakterize edilir. Yaygın orta hat gliomun büyük çoğunluğu, klasik glioblastomun morfolojik özellikleri ile astrositik farklılaşmayı

göstermektedir (2). Genel olarak, spinal glioblastom, sağ kalımı 4 ila 16 ay (ortanca sağkalım 12 aydır) arasında değişen çok kötü bir prognoza sahiptir (41). Pediatrik popülasyonda, lezyonun kapsamı ve yeri ile brüt total rezeksiyonun fizibilitesi prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir (25).

Spinal glioblastom'lu pediatrik hastalar için kemoterapötik ajanların araştırılması net sonuçlar vermemiştir (12,30,38,39). Olguların azlığı, prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır. Eşlik eden temozolomid ve radyoterapinin ve adjuvan temozolomidin spinal glioblastom'lu yetişkin hastalara bazı yararlar sağladığı gösterilmiş olsa da (40), bu sonuçların çocuklarda tekrarlanmadığı görülmüştür (6,27). Son dönemde Cohen ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, 90 yüksek grade'li glioma tanılı çocuk hastaya, temozolomid ile radyokemoterapi ve ardından adjuvan kemoterapi uygulanmış fakat prognoza bir katkısı olmadığı saptanmıştır (6). Ayrıca, daha önce tarif edildiği gibi, O(6)-metilguanin-DNA metiltransferazın (MGMT) sağ kalım ile ters bir şekilde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (6). MGMT'den bağımsız temozolomide dirençli yollar da tanımlanmıştır (10). Vasküler endotel büyüme faktörüne karşı monoklonal bir antikor olan Bevacizumab, diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanıldığında yetişkinlerde terapötik potansiyeli göstermiştir (18,26). Tekrarlayan yüksek dereceli gliomları olan çocuklar bevacizumab'a yanıtın daha az olduğunu ve erişkinlere kıyasla sağ kalımda azalma olduğunu göstermiştir (23,26). Son olarak, yoğun rehabilitasyon, bu hastaların daha iyi bir yaşam kalitesi elde etmelerine yardımcı olabilir.

■ KAYNAKLAR

- Alter M: Tumours of the spine and spinal cord. Klawans HL (ed). Amsterdam: American Elsevier, 1975:1-22
- Ashutosh K, Salman R, Sumit S: Spinal cord diffuse midline glioma in a 4-year-old boy. *Child Neurology Open* 6:1-5, 2019
- Babu R, Karikari IO, Owens TR, Bagley CA: Spinal cord astrocytomas: A modern 20-year experience at a single institution. *Spine* 39(7):533-540, 2014
- Bansal S, Ailawadhi P, Suri A, Kale SS, Sarat Chandra P, Singh M, Kumar R, Sharma BS, Mahapatra AK, Sharma MC, Sarkar C, Bithal P, Dash HH, Gaikwad S, Mishra NK: Ten years' experience in the management of spinal intramedullary tumors in a single institution. *J Clin Neurosci* 20(2):292-298, 2013
- Boström A, von Lehe M, Hartmann W, Pietsch T, Feuss M, Boström JP, Schramm J, Simon M: Surgery for spinal cord ependymomas: Outcome and prognostic factors. *Neurosurg* 68(2):302-309, 2011
- Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL: Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: A report from the Children's oncology group. *Neuro Oncol* 13(3):317-323, 2011
- Constantini S, Miller DC, Allen JC, Rorke LB, Freed D, Epstein FJ: Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: Surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg* 93 Suppl 2:183-193, 2000
- Ebner FH, Roser F, Falk M, Hermann S, Honegger J, Tatagiba M: Management of intramedullary spinal cord lesions: Interdependence of the longitudinal extension of the lesion and the functional outcome. *Eur Spine J* 19(4):665-669, 2010
- Fakhreddine MH, Mahajan A, Penas-Prado M, Weinberg J, McCutcheon IE, Puduvalli V, Brown PD: Treatment, prognostic factors, and outcomes in spinal cord astrocytomas. *Neurooncology* 15(4):406-412, 2013
- Gaspar N, Marshall L, Perryman L, Bax DA, Little SE, Viana-Pereira M, Sharp SY, Vassal G, Pearson AD, Reis RM, Hargrave D, Workman P, Jones C: MGMT independent temozolomide resistance in pediatric glioblastoma cells associated with a PI3-kinase-mediated HOX/stem cell gene signature. *Cancer Res* 70:9243-9252, 2010
- Gomez DR, Missett BT, Wara WM, Lamborn KR, Prados MD, Chang S, Berger MS, Haas-Kogan DA: High failure rate in spinal ependymoma with long-term follow-up. *Neurooncology* 7(3):254-259, 2005
- Gottardo NG, Gajjar A: Chemotherapy for malignant brain tumors of child hood. *J Child Neurol* 23:1149-1159, 2008
- Guss ZD, Moningi S, Jallo GI, Cohen KJ, Wharam MD, Terezakis SA: Management of pediatric spinal cord astrocytomas: Outcomes with adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85(5):1307-1311, 2013
- Halperin EC, Constine L, Tarbell N, et al. Pediatric Radiation Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott William & Wilkins, 1999:113-125, 457-537
- Halvorsen CM, Kolstad F, Hald J, Johannesen TB, Krossnes BK, Langmoen IA, Lied B, Rønning P, Skaar S, Spetalen S, Helseth E: Long-term outcome after resection of intraspinal ependymomas: Report of 86 consecutive cases. *Neurosurgery* 67(6):1622-1631, 2010
- Hamilton KR, Lee SS, Urquhart JC, Jonker BP: A systematic review of outcome in intramedullary ependymoma and astrocytoma. *J Clin Neurosci* 63:168-175, 2019
- John W: Henson Spinal cord gliomas. Lippincott: Williams & Wilkins, 2001:1350-7540
- Kerbel RS: Antiangiogenic therapy: A universal chemosensitization strategy for cancer. *Science* 312:1171-1175, 2006
- Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL: Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 20(6):1721-1749, 2019
- Kopelson G, Linggood RM, Kleinman GM, Doucette J, Wang CC: Management of intramedullary spinal cord tumors. *Radiology* 135:473-479, 1980
- Lam S, Lin Y, Melkonian S: Analysis of risk factors and survival in pediatric high-grade spinal cord astrocytoma: A population-based study. *Pediatr Neurosurg* 48(5):299-305, 2013
- Mechtler LL, Nandigam K: Spinal cord tumors: New view and future directions. *Neurol Clin* 31(1):241-268, 2013
- Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J, Gardner S, Karajannis M, Raza S, Wisoff J, Weiner H, Harter D, Allen J: Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro Oncol* 12:985-990, 2010
- O'Halloran PJ, Farrell M, Caird J, Capra M, O'Brien D: Paediatric spinal glioblastoma: Case report and review of therapeutic strategies. *Childs Nerv Syst* 29(3):367-374, 2013

25. Ononiwu C, Mehta V, Bettegowda C, Jallo G: Pediatric spinal glioblastoma multiforme: Current treatment strategies and possible predictors of survival. *Childs Nerv Syst* 28(5):715-720, 2012
26. Parekh C, Jubran R, Erdreich-Epstein A, Panigrahy A, Bluml S, Finlay J, Dhall G: Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen. *J Neurooncol* 103:673-680, 2010
27. Perkins SM, Rubin JB, Leonard JR, Smyth MD, El Naqa I, Michalski JM, Simpson JR, Limbrick DL, Park TS, Mansur DB: Glioblastoma in children: A single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1117-1121, 2011
28. Pollack IF: Intramedullary spinal cord astrocytomas in children. *Pediatr Blood Cancer* 43(6):617-618, 2004
29. Raco A, Piccirilli M, Landi A, Lenzi J, Delfini R, Cantore G: High-grade intramedullary astrocytomas: 30 years' experience at the Neurosurgery Department of the University of Rome "Sapienza": Clinical article. *J Neurosurg Spine* 12(2):144-153, 2010
30. Reddy AT, Wellons JC 3rd: Pediatric high-grade gliomas. *Cancer J* 9:107-112, 2003
31. Rodrigues GB, Waldron JN, Wong S, Laperriere NJ: A retrospective analysis of 52 cases of spinal cord glioma managed with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:837-842, 2000
32. Sami M, Klekamp J: Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia. *Neurosurgery* 35:865-873, 1994
33. Safaee M, Oh MC, Kim JM, Aranda D, Tarapore PE, Cage TA, Gupta N, Parsa AT: Histologic grade and extent of resection are associated with survival in pediatric spinal cord ependymomas. *Childs Nerv Syst* 29(11):2057-2064, 2013
34. Seki T, Hida K, Yano S, Aoyama T, Koyanagi I, Houkin K: Surgical outcomes of high-grade spinal cord gliomas. *Asian Spine J* 9(6):935-941, 2015
35. Seo HS, Kim JH, Lee DH, Lee YH, Suh SI, Kim SY, Na DG: Nonenhancing intramedullary astrocytomas and other MR imaging features: A retrospective study and systematic review. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(3):498-503, 2010
36. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP: Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 30(25):3065-3070, 2012
37. Slooff JL, Kernohan JW, MacCarty CS: Primary intramedullary tumors of the spinal cord and filum terminale. Philadelphia: WB Saunders Company, 1964
38. Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, Evans AE, Wara W, Hammond D: The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol* 7:165-177, 1989
39. Strik HM, Effenberger O, Schäfer O, Risch U, Wickboldt J, Meyermann R: A case of spinal glioblastoma multiforme: Immunohistochemical study and review of the literature. *J Neurooncol* 50:239-243, 2000
40. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459-466, 2009
41. Viljoen S, Hitchon PW, Ahmed R, Kirby PA: Cordectomy for intramedullary spinal cord glioblastoma with a 12-year survival. *Surg Neurol Int* 5:101, 2014
42. Wahab SH, Simpson JR, Michalski JM, Mansur DB: Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. *J Neurooncol* 83(1):85-89, 2007
43. Wong AP, Dahdaleh NS, Fessler RG, Melkonian SC, Lin Y, Smith ZA, Lam SK: Risk factor and long-term survival in adult patients with primary malignant spinal cord astrocytomas. *J Neurooncol* 115(3):493-503, 2013