



# Beyinsapı Gliomları

## Brainstem Gliomas

Selahattin BİÇER, Yusuf TÜZÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye

**Yazışma adresi:** Selahattin BİÇER ✉ bicerselahattin@gmail.com

### ÖZ

Beyinsapı gliomları anatomik olarak kranial kısımda diensefalon, kaudal kısımda omurilik ile sınırlı; mesensefalon, pons ve medulla oblongatanın oluşturduğu beyinsapından köken alan heterojen bir tümör grubunu tanımlamaktadır. Sıklıkla çocuklarda görülmekte olup pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %10-20 sini kapsamaktadır. Hastalarda başvuru sırasında klasik triad olarak kranial sinir felci, ataksi ve uzun traktus bulguları sıklıkla görülmesine rağmen; kusma, baş ağrısı, davranış değişiklikleri, inatçı hıçkırık, hafıza kaybı, sık kâbus görme, idrar kaçırma gibi çok geniş spektrumda belirti ve bulgular görülebilmektedir. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme modalitelerinin kullanıma girmesi ile birlikte beyinsapı gliomlarının doğru teşhisinde ve tedavi planlamasında ciddi bir avantaj sağlanmıştır. Heterojen bir neoplastik grubu içermesi ve elegant beyinsapı yapılarını içermesi nedeniyle standardize edilmiş bir tedavi yöntemi olmayıp; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, steroid kullanımı, monoklonal antikor, immünoterapi gibi çeşitli tedavi modaliteleri hasta bazlı olarak değerlendirilmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Beyinsapı tümörleri, Manyetik rezonans görüntüleme, Tedavi

### ABSTRACT

Brainstem gliomas define a heterogeneous group of neoplasms that arise within the brainstem consisting of the mesencephalon, pons and medulla oblongata, and at other locations between the diencephalon and the cervical spinal cord. These tumors occur predominantly in children and constitute 10-20% of pediatric central nervous system tumors. Despite the frequent appearance of the triad of cranial nerve paralysis, ataxia, and long tract signs, the development of vomiting, headaches, behavioral changes, persistent hiccups, memory loss, recurring nightmares, urinary incontinence, and other symptoms within a wide spectrum is also possible. Magnetic resonance imaging provides a great advantage for the correct diagnosis and treatment planning of brainstem gliomas. There is no standardized treatment approach and surgery, radiotherapy, chemotherapy, steroids, targeted therapy, immunotherapy, and various other treatment modalities are considered depending on the patient as these lesions constitute a heterogeneous group of neoplasms and are located among eloquent brainstem structures.

**KEYWORDS:** Brainstem tumors, Magnetic resonance imaging, Therapy

### ■ GİRİŞ

**B**eyinsapı gliomları her yaşta görülebilmekte, sıklıkla pediatrik hasta grubunda karşımıza çıkmaktadır. Pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %10-20 sini oluşturmaktadır (16). Pik yaş aralığı çeşitli çalışmalarda 3 ile 9 yaş arasında gösterilmiş ve hastaların yaklaşık %77'sinin yirmi yaş altında olduğu belirtilmiştir (13). Pediatrik popülasyona

kıyasla erişkinlerde nadir görülmekte olup beyinsapı gliomları erişkin intrakranial tümörlerinin %1,5-2,5 ini oluşturmaktadır (3). Bu tümörler uzun yıllar boyunca, tümünün malign ve infiltratif karakterde olduğuna inanıldığı için, baş edilemez olarak kabul edildi. Ancak son elli yıl içerisinde radyoloji ve mikronöroşirürjideki gelişmeler ile bu tümörlerin içerisinde fokal, histopatolojik olarak düşük gradeli, iyi sınırlı tümörlerin de olduğu fark edildi. Günümüzde potansiyel olarak fayda görebili-

lecek olguların seçilip bunlara cerrahi uygulamak yönünde bir cerrahi tedavi stratejisi gelişmiştir (16). Tümör davranışı, klinik prezantasyon ve radyolojik görünümler göz önüne alınarak beyinsapı gliomları gruplara ayrılmıştır (4,10).

- Diffüz İnfiltratif Tümörler
- Servikomedüller Tümörler
- Dorsal Ekzofitik Tümörler
- Fokal Tümörler.

#### Diffüz İnfiltratif Beyinsapı Gliomları

Diffüz infiltratif beyinsapı gliomları her yaş grubunda görülebilmekte olup pediatrik popülasyonun en sık görülen (%60-80) ve en mortal grubunu oluşturmaktadır (8). Genellikle ponstan kaynaklanıp rostral ve kaudal yönde mesensefalon ve medullaya uzanım gösterebilirler (1). Ortalama görülme yaşı 6-7 yaş olup ortalama sağkalım süresi bir yılın altındadır (4). Kötü prognoza rağmen istisnai de olsa Schomerus ve ark. remisyona giden yaşları 7 hafta ile 4 yaş arasında değişen beş olgu bildirmişlerdir (24).

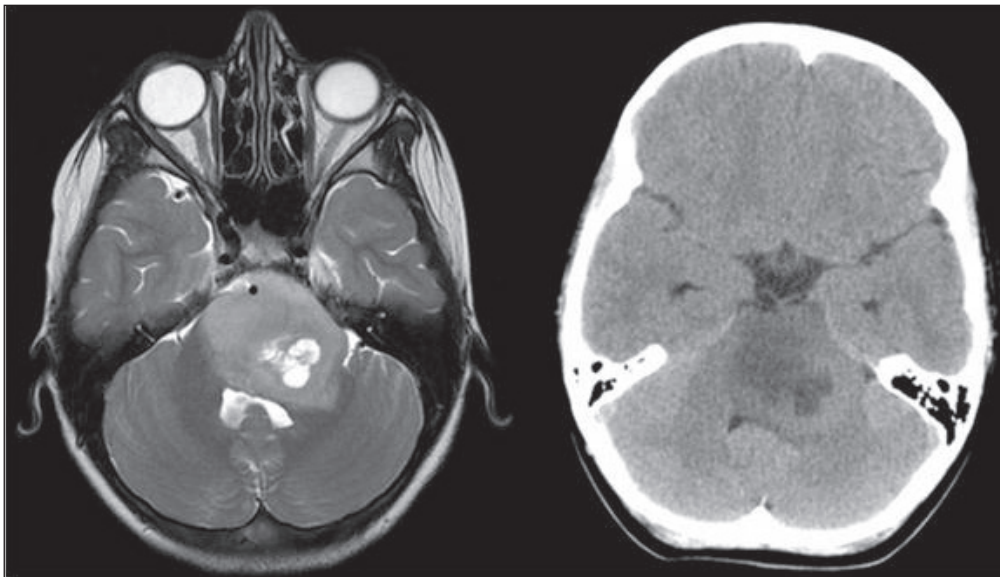
Diffüz infiltratif beyinsapı gliomlarında sıklıkla ataksi, kranial sinir tutulumu ve uzun traktus bulguları görülmekte; apati, hiperaktivite, okul performansında azalma gibi davranışsal değişiklikler ile de prezente olabilmektedir (15). Belirti ve bulguların başlaması ile tanı arasındaki süre 1-2 ay kadar kısa olup semptomlar hızlı ilerlemektedir (4). Lezyonun infiltratif yapısı ve elegan beyinsapı yapıları nedeniyle tanı amaçlı cerrahi önerilmemekte manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile teşhis sağlanmaktadır (25). Bilgisayarlı tomografide hipodens, T1 sekans MR görüntülemesinde hipointens, T2 sekans MR görüntülemesinde heterojen hiperintens görünüm olup kontrastlı serilerde yama tarzı kontrastlanma görülebilmektedir. (Şekil 1) Kontrast tutulumunun prognostik bir anlamı olmayıp tümör agresifliğinin değerlendirilmesinde ve tümörün ayırıcı tanısında proton MR spektroskopisi kullanılmaktadır (18,19,26). Diffüz infiltratif beyinsapı gliomları ile ilgili patolojik veriler çoğunlukla

otopsi serilerinden sağlanmakta olup Yoshimura J ve ark. 40 olguyu içeren otopsi çalışmasında %85 glioblastom, %12,5 anaplastik astrositom ve %2,5 astrositom sonucuna rastlanılmıştır (27). Fokal konvansiyonel radyoterapi (RT) (60Gy toplam doz, 1,5-2Gy/gün, yaklaşık 6 hafta) standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapi (KT), RT öncesi KT, yüksek doz KT, eşzamanlı KT- RT gibi değişik kemoterapi uygulamaları ve ajanları denenmiş olup sağkalım süresine belirgin katkı saptanmamıştır (12). Monoklonal antikor, immünoterapi gibi tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (9).

Erişkin beyinsapı gliomları arasında da diffüz infiltratif beyinsapı gliomları yaklaşık %45-50 oran ile en sık rastlanan grubu oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 20-30 yaş olup nadiren de olsa yapılan biyopsi örneklemelerinde pediatrik grubun aksine %82'leri bulan benign (WHO grade II) patoloji sonuçları bildirilmiştir (10,11). Lezyonun infiltratif yapısı ve beyinsapının elegan natürü gereği cerrahi mümkün olmayıp fokal konvansiyonel RT standart tedaviyi oluşturmaktadır. Sağkalıma KT'nin belirgin bir katkısı olduğu gösterilememiş olup adjuvan bir KT tedavisi önerilmemektedir. Erişkin diffüz infiltratif beyinsapı gliomlarının benign seyrinin aksine %35-39 görülme oranı ile erişkin malin beyinsapı gliomları ise sıklıkla 40 yaş sonrası görülen, subakut kliniği olan, histopatolojik incelemeleri WHO grade 3-4 olarak bildirilen kötü prognozlu grubu oluşturmaktadır. Ortalama sağkalımı 11-25 ay olarak belirtilmiştir (10,11,23).

#### Servikomedüller Beyinsapı Gliomları

Servikomedüller tümörler beyinsapı gliomlarının %5-10'unu kapsamaktadır. Medullanın 2/3 kaudal kısmı ile servikal spinal kordun üst kısmına yerleşirler (1). Çoğunluğunu düşük gradeli pilositik astrositom oluşturmakla beraber gangliogliom, ependimom, anaplastik astrositom ve oligoastrositom yine bu bölge için tanımlanan tümörlerdir (6). Klinik olarak servikal spinal kord tutulumuna bağlı üst ekstremitelere güçsüzlüğü, ense ağrısı, atrofi gibi şikayetlere ek medüller tutulumuna bağlı disfaji,



**Şekil 1:** T2 sekans MR görüntülemesinde heterojen hiperintens, bilgisayarlı tomografide hipodens, görünüm.

yutma güçlüğü, apne ile; bazı olgularda ise hidrosefali kliniği ile prezente olabilmektedir (15). Kranioservikal bileşkedeki yoğun kemik artefaktları nedeniyle bilgisayarlı tomografinin tanıda yanıltıcı olma ihtimali nedeniyle MR görüntüleme tanı amaçlı tercih edilmelidir. Servikomedüller beyinsapı gliomlarında cerrahi tedavi sonrası histopatoloji sonucu WHO grade I ve II olanlarda ek tedaviye gerek yok, WHO grade III ve IV olanlarda ise cerrahi sonrası RT önerilmektedir (7).

### **Dorsal Ekzofitik Beyinsapı Gliomları**

Beyinsapı gliomlarının %10-20'sini oluşturan dorsal ekzofitik gliomlar bulantı, kusma, baş ağrısı gibi semptomlarının uzun süreli olması nedeniyle gastrointestinal yanlış tanılabilmektedir (21). Genellikle dördüncü ventrikül tabanında subependimal glial dokudan köken almaktadırlar (1). Dorsal ekzofitik tümörlerin çoğunluğunu pilositik astrositom, fibriler astrositom ve gangliogliom oluşturmaktadır (17). MR görüntüleme tanısı amaçlı tercih edilen yöntem olmakla beraber dorsal ekzofitik gliomların cerrahi planlamasında difüzyon tensör MR ve traktografi kullanımı morbiditenin önlenmesinde ciddi önem arz etmektedir (2). Bu tümörlerde cerrahi rezeksiyon endikedir. Tüm radyolojik ve mikronöroşirürjikal gelişmelere rağmen morbidite ile karşılaşmakta, nadiren de olsa asendan monoaminerjik beyinsapı sistemi lezyonlarına bağlı prefrontal kognitif bozukluklar bu hastalarda postoperatif dönemde görülebilmektedir (22).

### **Fokal Beyinsapı Gliomları**

Bu tümörler görece nadir görülen ve beyinsapı gliomlarının %5inde azını oluşturan genellikle düşük gradeli ancak bazı yüksek gradeli glioblastomların da tanımlandığı grubu oluşturmaktadır. MR görüntülemeleri solid ve kistik komponentleri içerebilmekte, periferik ödem sıklıkla görülmemektedir (1,20). Sıklıkla hidrosefaliye sebep olmakla beraber yerleşim yerine göre çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tektal gliomlar hidrosefali, tegmentum gliomları 3. sinir paralizi, pons fokal gliomlarında 6. ve/veya 7. sinir paralizi, medullayı tutan fokal gliomlar yutma güçlüğü ile prezente olabilmektedir (5,6). Yerleşim yeri itibari ile mümkün ise cerrahi en iyi tedavi yöntemi olmakla beraber fokal konvansiyonel RT uzun süreli tümör kontrolü için önerilmektedir. Opere edilemeyen veya progrese olan olgularda KT kullanımını bildiren yayınlar mevcuttur (14). Erişkin fokal tümörleri ise beyinsapı gliomlarının yaklaşık %8ini oluşturan sıklıkla düşük gradeli histopatolojiye sahip gliomlardır. Pediatrik popülasyondaki gibi hidrosefali ile başvuru çoğunluktadır. Ventriküloperitoneal(V-P) şant ve fokal konvansiyonel RT ile uzun sağkalım süreleri elde edilmekle beraber, V-P şant sonrası takip de seçenek olarak bildirilmiştir (10).

### **SONUÇ**

Servikomedüller, dorsal ekzofitik ve fokal beyinsapı gliomlarına kıyasla pediatrik diffüz infiltratif beyinsapı gliomları hâlen karamsarlığa sebep veren son derece kötü bir prognoza sahiptirler. RT bu grup için standart tedavi olarak kullanılmakta ve monoklonal antikor, immünoterapi ve çeşitli KT protokolleri üzerine çalışmalar devam etmektedir. Her ne kadar yaygın kullanımda RT öncesi biyopsi örneklenmesi düşünülmese de

stereotaktik biyopsi ve postmortem yapılan örneklemeler ile elde edilecek materyallerin tümörün moleküler yapısını daha iyi anlamamıza ve daha efektif tedaviler geliştirmemize katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Bayar MA, Soylu U, Erdem Y, Gökcek C, Edebalı N, Buharalı Z: Beyinsapı tümörleri. *Türk Nöroşir Derg* 6:90-94,1996
2. Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Buchfelder M, Nimsky C: Diffusion tensor imaging and white matter tractography in patients with brainstem lesions. *Acta Neurochir (Wien)* 149(11):1117-1131; discussion 1131, 2007
3. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C: CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 14 Suppl 5:v1-v49, 2012
4. Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG: Advances toward an understanding of brainstem gliomas. *J Clin Oncol* 24(8):1266-1272, 2006
5. Epstein F, McCleary EL: Intrinsic brain-stem tumors of childhood: Surgical indications. *J Neurosurg* 64(1):11-15, 1986
6. Epstein FJ, Farmer JP: Brain-stem glioma growth patterns. *J Neurosurg* 78(3):408-412, 1993
7. Epstein F, Constantini S: Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors. *Pediatr Neurosurg* 24(1):24-34, 1996
8. Freeman CR, Farmer JP: Pediatric brain stem gliomas: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(2):265-271, 1998
9. Grimm SA, Chamberlain MC: Brainstem glioma: A review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13(5):346, 2013
10. Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, Devaux B, Varlet P, Haie-Meder C, Defer GL, Maison P, Mazeron JJ, Cornu P, Delattre JY; Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Brainstem gliomas in adults: Prognostic factors and classification. *Brain* 124(Pt 12):2528-2539, 2001
11. Guillamo JS, Doz F, Delattre JY: Brain stem gliomas. *Curr Opin Neurol* 14(6):711-715, 2001
12. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E: Diffuse brainstem glioma in children: Critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 7(3):241-248, 2006
13. Hoffman HJ, Becker L, Craven MA: A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas. *Neurosurgery* 7(3):243-248, 1980
14. Khaw SL, Coleman LT, Downie PA, Heath JA, Ashley DM: Temozolomide in pediatric low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 49(6):808-811, 2007
15. Maria BL, Rehder K, Eskin TA, Hamed LM, Fennell EB, Quisling RG, Mickle JP, Marcus RB Jr, Drane WE, Mendenhall NP, McCollough WM, Kedar A: Brainstem glioma: I. Pathology, clinical features, and therapy. *J Child Neurol* 8(2):112-128, 1993
16. Ozek M: Beyinsapı tümörleri. Baykaner K, Ersahin Y, Mutluer S, Ozek M (ed), *Pediatrik Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2014:505-515

17. Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Becker L: The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 78(6):859-863, 1993
18. Porto L, Hattingen E, Pilatus U, Kieslich M, Yan B, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H: Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. *Childs Nerv Syst* 23(3):305-314, 2007
19. Porto L, Kieslich M, Franz K, Lehrbecher T, Pilatus U, Hattingen E: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric low-grade gliomas. *Brain Tumor Pathology* 27(2):65-70, 2010
20. Ragheb J, Epstein FJ: The surgical classification and management of brainstem tumors in children. *International Pediatr* 15:15-20, 2000
21. Rosemergy I, Mossman S: Brainstem lesions presenting with nausea and vomiting. *N Z Med J* 120(1254):U2532, 2007
22. Salgado JV, Costa-Silva M, Malloy-Diniz LF, Siqueira JM, Teixeira AL: Prefrontal cognitive dysfunction following brainstem lesion. *Clin Neurol Neurosurg* 109(4):379-382, 2007
23. Salmaggi A, Fariselli L, Milanese I, Lamperti E, Silvani A, Bizzi A, Maccagnano E, Trevisan E, Laguzzi E, Rudà R, Boiardi A, Soffietti R; Associazione Italiana di Neuro-oncologia: Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian study. *J Neurol* 255(2):171-177, 2008
24. Schomerus L, Merkschlager A, Kahn T, Hirsch W: Spontaneous remission of a diffuse brainstem lesion in a neonate. *Pediatr Radiol* 37(4):399-402, 2007
25. Schumacher M, Schulte-Mönting J, Stoeter P, Warmuth-Metz M, Solymosi L: Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: A multicenter review. *J Neurosurg* 106 Suppl 2:111-119, 2007
26. Thakur SB, Karimi S, Dunkel IJ, Koutcher JA, Huang W: Longitudinal MR spectroscopic imaging of pediatric diffuse pontine tumors to assess tumor aggression and progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(4):806-809, 2006
27. Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H: Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: Analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43(8):375-382; discussion 382, 2003