

Koroid Pleksus Tümörleri

Tumors of the Choroid Plexus

Hakan KARABAĞLI¹, Pınar KARABAĞLI²

¹Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi: Hakan KARABAĞLI / E-posta: hakankarabagli@yahoo.com

ÖZ

Koroid Pleksus tümörleri koroid pleksus epitelinden kaynaklanan patolojilerdir. Dünya Sağlık Örgütü bu tümörleri koroid pleksus papillomları, atipik koroid pleksus papillomları ve koroid pleksus karsinomları olarak sınıflandırmıştır. Çocukluk çağında, koroid pleksus tümörleri yetişkinlerden daha yüksek oranda görülür ve bu çağdaki intrakranial tümörlerin %2-4'ünü oluştururlar. Koroid pleksus tümörleri büyük oranda lateral ventrikül yerleşimlidir ancak artan yaş ile, dördüncü ventrikül tümörleri daha sık görülür. Yüksek kafa içi basıncı belirti ve bulguları bu tümörlerin temel özellikleridir. Hidrosefali bu klinik tablonun ana nedeni olarak kabul edilir. Total cerrahi eksizyon koroid pleksus papillomları için tam iyileşmeyi sağlar. Koroid pleksus karsinomları kötü davranışlı tümörler olmakla birlikte, total rezeksiyon tedavinin en önemli kısmını oluşturur. Total cerrahi eksizyon koroid pleksus tümörlerinde sağ kalım oranını artıran ilk koşuldur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Koroid pleksus, Tümör, Papillom, Karsinom, Atipik koroid pleksus papillomu

ABSTRACT

Choroid plexus pathologies originate from the choroid plexus epithelium. They have been classified as choroid plexus papillomas, atypical choroid plexus papillomas and choroid plexus carcinomas by the World Health Organization. The overall rate of choroid plexus tumors in childhood is higher than in adults and it makes up 2-4% of all intracranial tumors of children. Choroid plexus tumors are usually localized in the lateral ventricles but fourth ventricular tumors are seen more frequently with increasing age. High intracranial pressure signs and symptoms are the main features of these tumors. Hydrocephalus is considered to be the main cause of this clinical picture.

Total surgical excision provides complete recovery for choroid plexus papillomas. Choroid plexus carcinomas are highly malignant tumors, but the most important treatment is total resection of the tumor. Total surgical excision is essential to improve the survival rate in choroid plexus tumors.

KEYWORDS: Choroid plexus, Tumor, Papilloma, Carcinoma, Atypical choroid plexus papilloma

GİRİŞ

Koroid pleksus beyin omurilik sıvısını (BOS) salgılayan, ventriküllerde lokalize özelleşmiş bir epiteldir. Koroid pleksus tümörleri (KPT) koroid pleksus epitelinden gelişen intraventriküler papiller neoplazilerdir. Bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koroid pleksus papillomu (KPP), atipik koroid pleksus papillomu (AKPP) ve koroid pleksus karsinomu (KPK) olarak sınıflandırılmış ve sırasıyla derece I, II ve III olarak derecelendirilmiştir (3,7,21).

Tüm beyin tümörlerinin %0,3-0,8'i, 15 yaş öncesi tümörlerin %2-4'ü, yaşamın ilk yılında görülen tümörlerin ise %10-20'sini oluşturur (7,12,24,29). Konjenital olabilir (mavi). KPK genellikle erken çocuklukta görülür ve yaş ortalaması literatürde 12-32 ay olarak bildirilmiştir. Genel olarak erkeklerde kadınlardan 1,1-1,3 kat daha fazla görülür (17,21).

KPT'lerinin %50'si lateral, %40'ı dördüncü, %5'i üçüncü ventrikülde ve seyrek olarak foramen Luschka'da lokalizedir. Olguların %5'i birden fazla ventrikülde yerleşim gösterir. İntraparankimal, suprasellar veya spinal epidural bölge gibi ektopik lokalizasyonlar da bildirilmiştir (12,17,29). 20 yaşından küçük olguların %80'i lateral ventrikül yerleşimlidir, artan yaş ile, dördüncü ventrikül tümörleri daha sık görülür. (3,7,12,29).

1998'e kadar yayınlanmış olguların meta-analizinde papillomların %45'inin ilk bir yaşta, %74'ünün ise ilk 10 yılda tanı aldığı saptanmıştır. Özellikle supratentoryal yerleşimli KPT'nde ortalama tanı yaşı 1,5'dür. Koroid pleksus tümörlerinin yaklaşık %25'i karsinomdur (26,29).

ETİYOLOJİ ve GENETİK FAKTÖRLER

KPT'lerinin yaklaşık yarısında Simian virüs 40 (SV40) DNA sekansları izlenmiştir (15,21 29).

Li-Fraumeni sendromu ve von Hippel Lindau hastalarında da KPT bildirilmiştir (8). TP53 tümör supressör gen mutasyonları KPK ve daha nadiren KPP olgularında saptanabilmektedir (5,14,20,21).

KPK INI1 (SMARCB1/SNF5) gen mutasyonlarının neden olduğu rabdoid predispozisyon sendromunda da KPT'leri bildirilmiştir (23,27,32). Bu olguların atipik teratoid/ rabdoid tümörden ayırımı zor olabilir. Korpus kallozumun total veya parsiyel agenezisi, kortikal polimikrogyri, periventriküler heterotopi, hemisferlerde asimetri, korioretinal lakuna ve infantil spazm ile karakterize X'e bağlı geçiş gösteren Aicardi sendromunun majör tanısallık özelliklerinden biri de KPP'dur (1,21). Birkaç KPP olgusunun X;17(q12;p13) translokasyonu ile karakterize

Ito'nun hipomelanozisi ile ilişkili olarak geliştiği de literatürde bildirilmektedir (31).

9. kromozomun kısa kolunda duplikasyon biri koroid pleksus hiperplazisi diğeri KPP 2 olguda bildirilmiştir (18).

Notch3 sinyali KPTlerinde rol oynayabilir. 9.5 günlük embriyoların periventriküler hücrelerinde aktif Notch3 KPP na neden olur. İnsanda 7 olguluk KPP olgularından oluşan küçük bir seride Notch reseptörlerinin en az birinin nükleer translokasyonu veya overekspresyonu da Notch yolunun aktivitesini desteklemiştir (4,6).

KPK'larında kromozom 5,6,16,18,19 ve 22 kayıpları ve kromozom 1,2,4,12 ve 20 kazanımları bildirilmiştir. Kromozom 9, 19p ve 22q kayıpları özellikle küçük çocuklarda izlenirken, kromozom 7 ve 19 ile kromozom 8q, 14q ve 21q kollarının kazanımı daha ileri yaşlarda izlenir. Kromozom 12q kaybının daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (22).

KLİNİK

İntraventricüler tümörlerin bir çoğunda olduğu gibi KPT'lerde özellikle de papillomlarda klinik bulgular, fokal nörolojik bulgulardan çok hemen daima eşlik eden hidrosefaliye bağlıdır (2). KPT'lerinde mekanik obstrüksiyon nedeniyle hidrosefali sıklıkla görülür. Bu durum sadece kitle veya yayılımı nedeniyle değil beyin omurilik sıvısının (BOS) aşırı salgılanması nedeniyle de gelişebilir (17). Bu olguların başvuru sırasında sergilediği nörolojik belirti ve bulgular baş büyümesi, bulding fontoneller, 6. kafa çifti paralizisine bağlı diplopi, nöbet, ataksi, papil ödem, bulantı/kusma, motor ve duyu bozuklukları, irritabilite ve bilinç bozuklukları şeklinde olabilir. Başlangıç bulguları ile tanı arasındaki süre 1-3 aydır (17).

Trigon yerleşimli KPP olgularının sıklıkla 3 yaşından küçük olması nedeniyle tanı konulduğunda belirgin makrosefali ve motor gelişim geriliği bulunması hastaların ortak özelliklerindedir. Sabah kusmaları, dengesizlik, huzursuzluk, günlük aktivitelerinde azalma başvuru yakınmalarındandır. KPP'ları benign karakterde olmakla beraber lokal invazyonları görülebilir.

Özellikle KPK'larında subaraknoid metastazlara bağlı nöbet geçirme ilk bulgu olabilir. KPK oldukça malign bir tümördür ve 5 yıllık sağkalım oranı %26-50 arasında değişmektedir (2,3).

Radyolojik Bulgular

Koroid pleksus tümörlerinde bilgisayarlı tomografi (BT) tanı koydurucu olmakla beraber, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanı yanında tedavinin planlanması ve hastanın takibinde altın standarttır. KPP'ları BT'de izo ve hiperdens, bazen mikrokalsifikasyonlar içeren tümüyle intraventricüler yerleşimli lezyonlardır. Yoğun ve homojen kontrast tutarlar. MRG'de T1'de homojen izointens, T2'de hiperintens ve düzensiz kontrast tutan kitle olarak izlenir (Şekil 1A-F). Ventriküller içinde iyi sınırlı ancak sınırları düzensiz kitlelerdir (11,17). Ventrikül komşuluğundaki dokulara infiltre değildir ancak koroid pleksusu ile devamlılık gösterir. Non-obstrüktif

bir hidrosefali tabloya eşlik eder (11). Olgular dissemine olabilir (9).

KPK'ları tipik olarak intraventricüler büyük kitleler olup, MRG' de sınırları düzensiz kontrast tutulumu gösterirler. Uzun TR/ uzun TE ve kısa TR görüntülerde heterojen sinyal ve komşu beyin parankiminde ödem, hidrosefali ve tümör yaygınlığı da izlenir (17,33). Radyolojik olarak KPP'larını karsinomlardan ayıracak standart bir bulgu yoktur. Ancak KPK'larının büyüme hızının daha fazla olması, tanı konduğunda büyük boyutlara erişmiş olması, karsinom dokusunun kontrastlı kesitlerde beklenen homojen kontrastlanmayı göstermemesi ve tanı anında subaraknoid yayılımının tespit edilmesi akla karsinomu getirmelidir (33).

İntraoperatif Bulgular

KPP ventrikül duvarına ilişik karnabahar benzeri, çevre beyin dokusundan ayrılan iyi sınırlı bir kitle şeklinde izlenir. Hemoraji ve kistik değişiklikler görülebilir. KPK'ları solid, hemorajik ve nekrotik olarak izlenebilen invaziv tümörlerdir.

Patoloji

KPP'ları mikroskopik olarak ince fibrovasküler bir yapıyı döşeyen tek sıra kübik veya kolumnar şekilli, bazale yerleşmiş yuvarlak-oval nükleuslu hücrelerin papiller yapıları ile karakterizedir (Şekil 2). Normal koroid pleksusu andıran ancak daha hücreli kitlelerdir. Mitoz nadirdir. Onkositik değişiklik, müsinöz dejenerasyon, melanizasyon ve tubuler, glandüler yapılar gibi alışılmamış bulgular sergileyebilirler (21).

İmmünohistokimyasal olarak, tümör hücreleri sitokeratin (Şekil 3), vimentin ve podoplanin ekspresyonu gösterirken EMA ile immünonegatifdir. Olguların % 55-90'ında S-100 ve % 70'inde transtiretin ekspresyonu görülebilir. GFAP normal koroid pleksusta izlenmemesine rağmen papillomlarda %25-55 olguda fokal ekspresyon izlenmektedir.

AKPP'ları KPP'larına benzer özellikler sergilemekle birlikte mitotik aktiviteleri artmıştır. Bir çalışmada, artmış hücresellik, nükleer pleomorfizm, papiller paternin bozulması ve nekrozis bulgularından en az ikisi bu olgularda izlenmiştir (13).

KPK'ları genel malignite bulgularını sergilerler. Bir çalışmada >5/10BB mitoz, hücreli yoğunluk artışı, nükleer pleomorfizm, papiller paternde ileri derecede bozulma ve nekroz bulgularından en az 4'ü izlenmiştir. Diffüz beyin invazyonu sıktır. İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin immünopozitifdir. KPK'larında S-100 ve transtiretin ekspresyonu azalmıştır. Olguların yaklaşık %20'si GFAP immünopozitifdir (13).

Yayılım

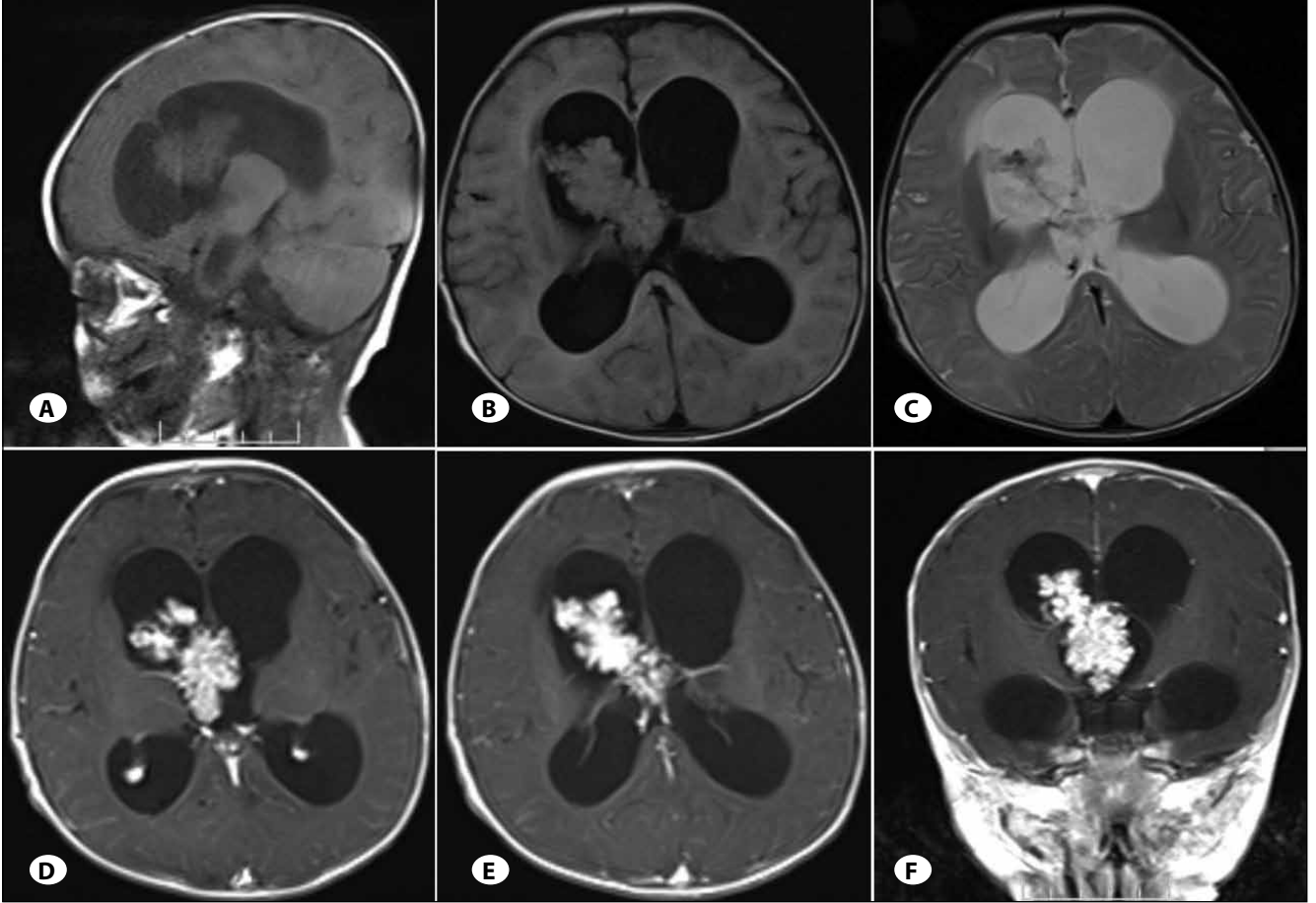
KPP'ları benign olmasına rağmen BOS yolu ile yayılarak drop metastazları kauda equina'da izlenebilir (25). KPK'ları ise sıklıkla BOS yolu ile yaygın metastazlar yaparlar (30,33)

Tedavi

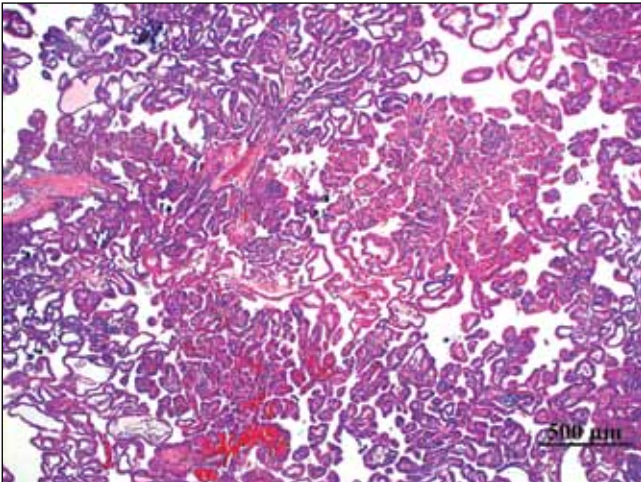
KPP'da ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Total eksizyon sonrası yalnızca takip önerilirken, subtotal eksizyon uygulanmışsa ve hasta 3 yaş üzerinde ise postoperatif tümör yatağına 50-54 Gy

radyoterapi önerilmektedir. Koroid pleksus papillomlarında cerrahi tedavi, histopatolojik tanı ile beraber hidrosefalinin de tedavisini sağlamaktadır (19). KPP'u için nadiren spinal tutulum olabilir. Bu durumda da hastanın yaşı uygun ise spinal radyoterapi önerilmektedir (10,28,33).

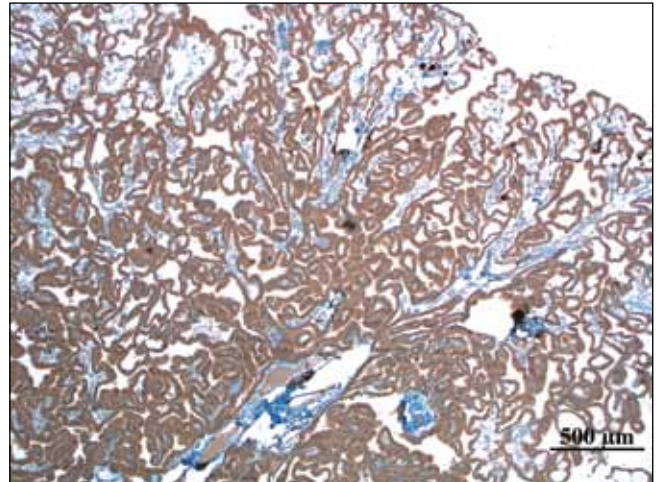
KPK'larının tedavisi için de gross total rezeksiyon önerilmektedir. İnkomplet rezeksiyonda önerilen adjuvan tedavi henüz standardize edilememiştir. Radyoterapi 3 yaşından küçük hastalarda gelişmekte olan beyinde nörolojik sekele neden olabileceğinden önerilmez. Ancak subtotal rezeksiyon ve spinal



Şekil 1: A) Sagittal, B) T1 ağırlıklı aksiyal ve C) T2 ağırlıklı aksiyal, D,E) MRG kesitlerinde koroid pleksus papillomu görünümü, kontrastlı aksiyal ve F) koronal MRG kesitlerinde koroid pleksus papillomunun yoğun kontrast tutulumu görülmektedir.



Şekil 2: Koroid pelsus papillomunun mikroskopik görünümü (HE).



Şekil 3: Koroid pleksus papillomunda sitokeratin immünoaktivitesi (panCK).

yayılım tespit edildiği durumlarda radyoterapi öneren yayınlar da vardır (10,25,28,33).

Koroid pleksus tümörlerinin cerrahi tedavisi sırasında tanı anında büyük boyutlara ulaşmış olması, kanlanması çok fazla olan lezyonlar olması ve ventrikül içi yerleşimleri nedeniyle lezyona ulaşırken normal dokudan geçme ihtiyacı bulunması ve en önemli olarak da, hastaların büyük bölümünün 3 yaş altında tespit edilmesinin beraberinde getirdiği yaşa bağlı metabolik sorunlar dikkat edilmesi gereken özel zorluklarıdır. Tümör lokalizasyonu ve ventrikül boyutlarına göre uygun cerrahi yaklaşım yolu seçilmelidir. İyi bir anestezi ekibi, ve monitorizasyon yanında cerrahi işlem başından itibaren kan kaybını önleyecek tedbirler ameliyat sonrası dönemin problemsiz geçmesini sağlayacaktır. Ameliyat sonrası görülebilecek komplikasyonlar içinde ventriküllerin kollabe olmasına bağlı subdural kolleksiyonlar veya intraventriküler hava veya hidrosefalinin düzelmemesi sayılabilir.

Prognoz

KPT lerinde histoloji önemli bir prognostik belirteçtir. KPK larında 1,5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %71, %41, %35 iken bu oranlar KPP'lerinde %90, %81 ve %71 olarak bildirilmiştir (29). Yaşlara göre 10-40 yaş arası daha iyi sağkalıma sahiptir (29). Cinsiyetin sağkalıma etkisi bulunmamıştır.

Tedavilere göre total rezeksiyonun sağkalımı olumlu etkilediği görülmektedir. Total ve subtotal rezeksiyonlara göre KPP'lerinde 1 yıllık sağkalım oranı sırası ile %85 ve %56 iken bu oran KPK'larında 2 yıl için %72 ve %34 olarak olarak bildirilmiştir.

KPK olgularında radyoterapinin sağkalımı artırdığı bilinmektedir (29).

Kromozom 12q kaybının KPK'larında daha kısa sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (12 ± 5 ay) (22).

TEŞEKKÜR

Dr. Gökhan Akdemir'e arşiv olgusunu paylaştığı için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Aicardi J: Aicardi syndrome. Brain Dev 27(3):164-171, 2005
- Akalan N: İntraventriküler tümörler. Erşahin Y, Baykaner M, Mutluer S, Özek MM (ed), Pediatrik Nöroşirürji, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2014: 467-478
- Aykol Ş, Aydın C: Ventrikül içi tümörler. Korfalı E, Zileli M (ed), Temel Nöroşirürji, cilt 2, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2010: 1199-1215
- Beschorner R, Waidelich J, Trautmann K, Psaras T, Schittenhelm J: Notch receptors in human choroid plexus tumors. Histol Histopathol 28(8):1055-1063, 2013
- Carlotti CG Jr, Sahlia B, Weitzman S, Greenberg M, Dirks PB, Mason W, Becker LE, Rutka JT: Evaluation of proliferative index and cell cycle protein expression in choroid plexus tumors in children. Acta Neuropathol 103(1):1-10, 2002
- Dang L, Fan X, Chaudhry A, Wang M, Gaiano N, Eberhart CG: Notch3 signaling initiates choroid plexus tumor formation. Oncogene 25(3):487-491, 2006
- Dağçınar A, Özek MM, Karabağlı H, Kılıç T, Elmacı İ, Sav A, Pamir MN: Tumors of the choroid plexus. Turkish Neurosurgery 12: 26-32, 2002
- Giacomazzi J, Selistre SG, Rossi C, Alemar B, Santos-Silva P, Pereira FS, Netto CB, Cossio SL, Roth DE, Brunetto AL, Zagonel-Oliveira M, Martel-Planche G, Goldim JR, Hainaut P, Camey SA, Ashton-Prolla P: Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome among children diagnosed with pediatric cancer in Southern Brazil. Cancer 119(24):4341-4349, 2013
- Guermaz A, De Kerviler E, Zagdanski AM, Frija J: Diagnostic imaging of choroid plexus disease. Clin Radiol 55(7):503-516, 2000
- Gupta N: Choroid plexus tumors in children. Neurosurg Clin N Am 14: 621-631, 2003
- Jaiswal AK, Jaiswal S, Sahu RN, Das KB, Jain VK, Behari S: Choroid plexus papilloma in children: Diagnostic and surgical considerations. J Pediatr Neurosci 4(1):10-16, 2009
- Jänisch W, Staneczek W: Primary tumors of the choroid plexus. Frequency, localization and age. Zentralbl Allg Pathol 135(3):235-240, 1989
- Jeibmann A, Hasselblatt M, Gerss J, Wrede B, Egensperger R, Beschorner R, Hans VH, Rickert CH, Wolff JE, Paulus W: Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. J Neuropathol Exp Neurol 65(11):1069-1073, 2006
- Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J, Gregor V, Novotna K, Krepelova A, Sumerauer D, Kodet R, Siruckova S, Plevova P, Bendova S, Hedvicakova P, Foreman NK, Sedlacek Z: Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. Eur J Cancer 41(11):1597-603, 2005
- Lednický JA, Garcea RL, Bergsagel DJ, Butel JS: Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. Virology 212(2):710-717, 1995
- McCall T, Binning M, Blumenthal DT, Jensen RL: Variations of disseminated choroid plexus papilloma: 2 case reports and a review of the literature. Surg Neurol 66(1):62-67, 2006
- Meyers SP, Khademan ZP, Chuang SH, Pollack IF, Korones DN, Zimmerman RA: Choroid plexus carcinomas in children: MRI features and patient outcomes. Neuroradiology 46(9): 770-780, 2004
- Norman MG, Harrison KJ, Poskitt KJ, Kalousek DK: Duplication of 9P and hyperplasia of the choroid plexus: A pathologic, radiologic, and molecular cytogenetics study. Pediatr Pathol Lab Med 15(1):109-120, 1995
- Ogiwara H, Dipatri AJ Jr, Alden TD, Bowman RM, Tomita T: Choroid plexus tumors in pediatric patients. Br J Neurosurg 26(1): 32-37, 2012
- Ohgaki H, Eibl RH, Schwab M, Reichel MB, Mariani L, Gehring M, Petersen I, Höll T, Wiestler OD, Kleihues P: Mutations of the p53 tumor suppressor gene in neoplasms of the human nervous system. Mol Carcinog 8(2):74-80, 1993

21. Paulus W, Brandner S: Choroid plexus tumours. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds), WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Lyon: IARC, 2007: 82-85
22. Ruland V, Hartung S, Kordes U, Wolff JE, Paulus W, Hasselblatt M: Choroid plexus carcinomas are characterized by complex chromosomal alterations related to patient age and prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 53(5):373-380, 2014
23. Sévenet N, Sheridan E, Amram D, Schneider P, Handgretinger R, Delattre O: Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet* 65(5):1342-1348, 1999
24. Strojjan P, Popović M, Surlan K, Jereb B: Choroid plexus tumors: A review of 28-year experience. *Neoplasma* 51(4): 306-312,2004
25. Sun MZ, Oh MC, Ivan ME, Kaur G, Safaee M, Kim JM, Phillips JJ, Auguste KI, Parsa AT: Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurg Rev* 37(2):179-192, 2014
26. Waldron JS, Tihan T: Epidemiology and pathology of intraventricular tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14: 469-482, 2003
27. Weber M, Stockhammer F, Schmitz U, von Deimling A: Mutational analysis of INI1 in sporadic human brain tumors. *Acta Neuropathol* 101(5):479-482, 2001
28. Whatt-Ashmead J, Kleinschmidt-DeMasters B, Mierau GW: Choroid plexus carcinomas and rhabdoid tumors: Phenotypic and genotypic overlap. *Pediatr Dev Pathol* 4: 545-549, 2001
29. Wolff JE, Sajedi M, Brant R, Coppes MJ, Egeler RM: Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 87(10):1086-1091, 2002
30. Yu H, Yao TL, Spooner J, Stumph JR, Hester R, Konrad PE: Delayed occurrence of multiple spinal drop metastases from a posterior fossa choroid plexus papilloma. Case report. *J Neurosurg Spine* 4(6):494-496, 2006
31. Zajac V, Kirchhoff T, Levy ER, Horsley SW, Miller A, Steichen-Gersdorf E, Monaco AP: Characterisation of X;17(q12;p13) translocation breakpoints in a female patient with hypomelanosis of Ito and choroid plexus papilloma. *Eur J Hum Genet* 5(2):61-68, 1997
32. Zakrzewska M, Wojcik I, Zakrzewski K, Polis L, Grajkowska W, Roszkowski M, Augelli BJ, Liberski PP, Rieske P: Mutational analysis of hSNF5/INI1 and TP53 genes in choroid plexus carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 156(2):179-182, 2005
33. Zorlu F, Selek U: Beyin tümörlerinde radyoterapi. Korfalı E, Zileli M (ed), *Temel Nöroşirürji*, cilt 2, birinci baskı, Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, 2010: 1277-1292