

## BÖLÜM 12

### EPENDİMOM VE PONS GLİOMLARI

İrem UĞURLU<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri genellikle, orijin aldıkları hücre tipine, dominant olan neoplastik hücreye, diferansiyasyon derecesine ve tümörün anatomik lokalizasyonuna göre tanımlanır ve sınıflandırılırlar (1). Glioma terimi, normal glial hücrelere (astrozitler, oligodendrositler ve ependimal hücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri ifade eder. Glioma tiplerinin her biri, geniş bir biyolojik saldırganlık spektrumunu kapsayan neoplazmalar içerir.

SSS tümör sınıflandırması, uzun süredir yardımcı doku bazlı testler tarafından desteklenen histolojik bulgulara dayanmaktadır. SSS tümör derecelendirmesi, diğer SSS olmayan neoplazmaların derecelendirilmesinden farklıdır (2). Daha yakın zamanlarda, moleküler biyobelirteçler, hem yardımcı hem de teşhis bilgilerinin tanımlanmasında önem kazanmıştır. Bu nedenle WHO CNS5, SSS neoplazmalarının en doğru sınıflandırması için çok sayıda moleküler değişikliği içerir. Beyin ve omurilik tümörü tanısında moleküler biyobelirteçlerin kullanımını daha fazla aydınlatıldıkça, tümör tiplerinin sınıflandırılmasının nasıl organize edileceği konusunda zorluklar ortaya çıkmıştır. Ayrıca gliomatosis serebri, IDH-mutant astroitik ve oligodendrogial tümörlerin yanı sıra IDH-wild tip glioblastomlar dahil olmak üzere birçok gliomada bulunan bir büyüme paterni olarak kabul edilerek, 2016 CNS WHO sınıflandırmasından kaldırılmıştır.

#### Ependimom

Ependimomlar, bir fibril matris içine gömülü yuvarlak çekirdekli ve fokal psödorozetler veya ependimal rozetler ile tek tip, küçük hücreler ile karakterize edilen sınırlı glial tümörlerdir. Dördüncü ventrikül, intrakraniyal ependimomların en yaygın bölgesidir ve subaraknoid boşluğa uzanım sıklıkla meydana gelir.

İntrakraniyal ependimomlar erken çocukluk döneminde en yüksek insidansa sahiptir ancak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Spinal ependimomlar yetişkinlerde daha sık görülür, 4. dekada sıklıkla tanı alır (1).

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Yan Dal Asistanı, driremugurlu@gmail.com

Nöroşirürji tekniklerindeki ilerlemeler, yaygın intrinsik pontin gliomların biyopsisinin güvenli bir şekilde yapılmasına izin verebilir. Bu tümörlerde anormal moleküler yolları belirlemek ve bu bilgiyi tedaviyi yönlendirmek için kullanmak için resmi klinik deneyler bağlamında tedavi öncesi biyopsi yapılmaktadır. Cerrahi yaklaşımın tehlikeleri ve beyin sapı lezyonlarının nadirliği göz önüne alındığında, özellikle bazı klasik klinik ve/veya görüntüleme özelliklerinden yoksun lezyonlar için tedaviye başlamadan önce deneyimli beyin cerrahisi ekibine sevk edilmelidir.

Radyoterapi, diffüz intrinsik pontin gliomların klinik seyrini değiştirdiği görülen tek tedavidir. Medyan sağkalım 8 ila 10 ay arasında değişmektedir (21).

Radyasyon duyarlılaştırıcıların veya eşlik eden veya radyasyon öncesi kemoterapinin eklenmesi genellikle hastalığın ilerlemesine kadar geçen süreyi iyileştirmede başarısız olmuştur (22). Stereotaktik radyocerrahi, brakiterapi sağkalımda değişim sağlamamıştır.

Tekli kemoterapi ajanları, çoklu ilaç kombinasyon rejimleri ve kök hücre kurtarma ile yüksek dozlu tedavi dahil olmak üzere çok sayıda tedavi protokolünün tümü hem yetişkinlerde hem de çocuklarda net bir fayda sağlamamıştır. Bununla beraber IDH-mutant 1p/19q kodelesyonu olmayan anaplastik gliomada gösterilen sağkalım yararı göz önüne alındığında, izositrat dehidrojenaz (IDH)-mutant beyin sapı tümörleri olan hastalarda temozolomid düşünülmelidir. Adjuvan temozolomid uygulamasıyla adjuvan temozolomid uygulanmamasına kıyasla genel sağkalımda 46.9 aya karşılık 82.3 aya varan iyileşme kaydedilmiştir (23).

H3 K27M mutant glioma hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen bir disialogangliosid olan GD2'ye karşı spesifik hedefleme ile kimerik antijen reseptörü (CAR) eksprese eden T hücrelerinin kullanımı umut vadeden tedaviler arasındadır (24).

## **KAYNAKLAR**

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
2. Louis DN, von Deimling A. Grading of diffuse astrocytic gliomas: Broders, Kernohan, Zülch, the WHO... and Shakespeare. *Acta Neuropathol.* 2017;134(4):517-520.
3. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, et al. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF-κB signaling pathway. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):609-611.
4. Upadhyaya SA, Robinson GW, Onar-Thomas A, et al. Molecular grouping and outcomes of young children with newly diagnosed ependymoma treated on the multi-institutional SJYC07 trial. *Neuro Oncol.* 2019;21(10):1319-1330.
5. Bayliss J, Mukherjee P, Lu C, et al. Lowered H3K27me3 and DNA hypomethylation define poorly prognostic pediatric posterior fossa ependymomas. *Sci Transl Med.* 2016;8(366):366ra161.
6. Rogers L, Puschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior

- fossa ependymomas?. *J Neurosurg.* 2005;102(4):629-636.
7. Zacharoulis S, Ashley S, Moreno L, Gentet JC, Massimino M, Frappaz D. Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(7):905-911
  8. Rudà R, Bosa C, Magistrello M, et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. *Neuro Oncol.* 2016;18(2):261-268.
  9. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, Aldape K, Gilbert MR. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro Oncol.* 2010;12(8):862-870.
  10. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. *Cancer* 2000; 89:1569.
  11. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell* 2020; 37:569.
  12. Freeman CR, Farmer JP. Pediatric brain stem gliomas: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(2):265-271.
  13. Cooney T, Lane A, Bartels U, et al. Contemporary survival endpoints: an International Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Registry study. *Neuro Oncol.* 2017;19(9):1279-1280.
  14. Caretti V, Bugiani M, Freret M, et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):605-7.
  15. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22(4):425-437.
  16. Lewis PW, Muller MM, Koletsky MS, et al. Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science.* 2013;340(6134):857-61.
  17. Mackay A, Burford A, Carvalho D, et al. Integrated molecular meta-analysis of 1000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell.* 2017;32(4):520-537. A comprehensive analysis of DIPG's molecular aberrations and their clinical significance.
  18. Bender S, Tang Y, Lindroth AM, Hovestadt V, Jones DT, Kool M et al (2013) Reduced H3K-27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas. *Cancer Cell* 24:660-672.
  19. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y et al (2014) The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nature Genet* 46:444-450.
  20. Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma [published correction appears in *Nat Med.* 2015 Jul;21(7):827]. *Nat Med.* 2015;21(6):555-559.
  21. Zaghloul MS, Nasr A, Tolba M, et al. Hypofractionated Radiation Therapy For Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Noninferiority Randomized Study Including 253 Children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 113:360.
  22. Walter AW, Gajjar A, Ochs JS, et al. Carboplatin and etoposide with hyperfractionated radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse pontine gliomas: A phase I/II study. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30:28.
  23. Van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22:813.
  24. Hashizume R, Andor N, Ihara Y, et al. Pharmacologic inhibition of histone demethylation as a therapy for pediatric brainstem glioma. *Nat Med* 2014; 20:1394.