

Supratentoriální extraventrikulární anaplastické ependymomy WHO stupně III. Dvě kazuistiky

Ondřej Kalita¹, Miroslav Vaverka¹, Miloslava Zlevorová², Yvona Klementová², Magdalena Megová³

¹Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

²Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

³Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci

Extraventrikulární, supratentoriální ependymomy jsou velmi vzácné nádory dospělých. Z toho důvodu faktory, které ovlivňují prognózu, jsou známy jen omezeně. Předkládáme kazuistiky dvou pacientů, kteří byli vyšetřováni pro první epileptický záchvat, respektive pro bolesti hlavy, nauzeu a zvracení. MRI u obou odhalila extraventrikulární nádor v pravém spánkovém laloku mozku. Pacienti podstoupili radikální resekci nádoru. Histologický nálezní potvrdil anaplastický ependymom. Oba poté měli radioterapii. První pacient měl recidivu nádoru, s opakovanými operacemi a chemoterapiemi. Nakonec 27. měsíc od operace umírá. Druhý pacient je 84 měsíců od diagnózy bez recidivy nádoru. Několik prací prokázalo lokalizaci nádoru jako prognostický faktor u dospělých intrakraniálních ependymomů. Nicméně se zdá, že genetická charakteristika je mnohem důležitějším biomarkerem. Dosud pozůstává standardem léčby těchto ependymomů radikální resekce, následovaná radioterapií. Chybění jednoznačných pravidel umožňuje podávat u recidiv i méně obvyklé režimy chemoterapie.

Klíčová slova: anaplastický ependymom, prognóza, přežívání, biomarkery.

Extraventricular, supratentorial ependymomas. Two case reports

Extraventricular, supratentorial ependymomas are very rare tumors in adults. Thus, factors affecting prognosis are poorly understood. These case reports present two male patient who was evaluated for first epileptic seizures, respectively for increasing headaches, nausea and vomiting. Both MRI scans showed extraventricular tumors in right brain temporal lobe. Radical tumor extirpations were performed. Histology revealed anaplastic ependymoma WHO gr. III. Subsequently, both patients received radiotherapy. The first patient had tumor recurrences with repeated surgery and chemotherapies. He expired 29 months after diagnosis. The second patient has been showed no tumor recurrency to this date, 77 months after diagnosis. Several studies confirmed tumor location as an important prognostic factor in adult intracranial ependymomas. However it seems genetic features to be a more important biomarker. So far standard treatment of these ependymomas stay radical surgery followed by radiotherapy. The lack of unequivocal rules for chemotherapy in ependymoma recurrency provides an opportunity for using even less common regimens.

Key words: anaplastic ependymoma, prognosis, survival, biomarkers.

Úvod

Ependymomy jsou neohrazené, neuroepiteliální nádory vyrůstající z buněk tvořící vstříšku komorového systému mozku a centrálního kanálku míchy. Ependymomy jsou klasifikovány dle WHO z roku 2007 na stupeň I (myxopapilární, subependymom), stupeň II (tanycytický, papilární, klasický) a stupeň III (anaplastický). Ependymomy

tvoří cca 3 % všech nádorů CNS (1) a intrakraniálně lokalizované ependymomy představují u dospělých 25 % a u dětí 90 % (2). Přičemž infratentoriální ependymomy jsou dvakrát častější než supratentoriální (3). Stále není jasné, zdali ependymom se skládá z dalších patologických entit s rozdílnou patobiologií, nebo jde o jedno onemocnění s různorodými průběhy (4). Např. intrakraniál-

ní a spinální ependymomy dospělých vykazují velké rozdíly a to jak v přežívání, tak v genetické charakteristice nádoru (5–7). Obecně intrakraniálně uložené nádory vykazují větší biologickou agresivitu a horší celkové přežívání.

Jako prognostické faktory u ependymomů byly potvrzeny věk, lokalizace nádoru, stupeň malignity dle WHO, velikost nádoru, délka trvání



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Kalita, Ph.D., MBA, ondrej.kalita@fnol.cz

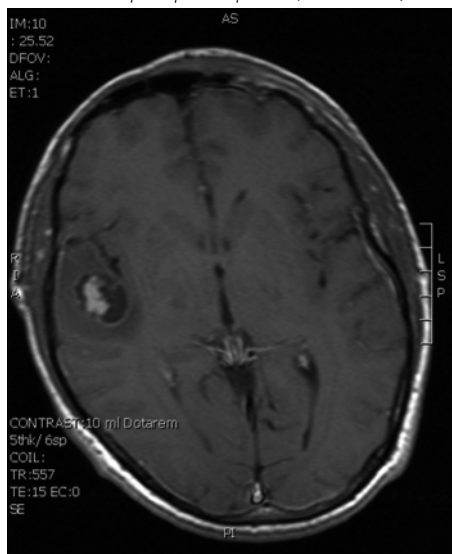
Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 196–198

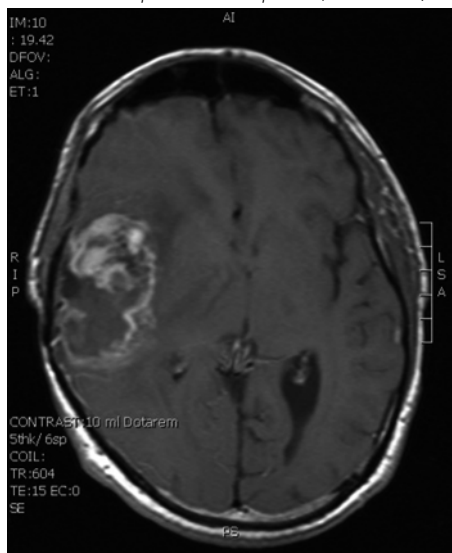
Článek přijat redakcí: 6. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 3. 8. 2016

Obr. 1. MRI T1 vážený obraz ložiska v pravém T1 laloku mozku před první operací (kazuistika 1)



Obr. 2. MRI T1 vážený obraz recidivy ložiska v pravém T1 laloku mozku před čtvrtou operací (kazuistika 1)



symptomů, výskyt metastatického poškození, předoperační neurologický stav, rozsah resekce a použití adjuvantní radioterapie (1, 5, 7, 8).

Vysokostupňové, intrakraniální ependymomy často diseminují a to jak lokálně, tak mozkomíšním mokem do oblastí bazálních cisteren a kaudy ekviny, a to obvykle během 5 let od diagnózy (9). Stále není jasné, jestli příčinou pozdní diseminace u ependymomu je přirozený průběh nemoci, nebo jde o následek radioterapie, nebo o změny v rámci sekundární evoluce nádoru.

V naší práci se chceme věnovat léčebné strategii extraventrikulárních, supratentoriálních anaplastických ependymomů WHO stupně III. Navzdory létům výzkumu a zavádění nových technologií se léčba anaplastických ependymomů u dospělých mnoho nezměnila. Základem je co možno nejradikálnější resekce, následovaná

adjuvantní radioterapií. Účinek chemoterapie nebyl potvrzen. V literatuře existují studie o využití cisplatinových přípravků, irinotecanu, ifosfamid, idarubicinu, tamoxifenu v kombinaci s isotretinoinem a nakonec i temozolomidu (10, 11, 12), a to u rekurentních ependymomů.

Kazuistika 1

Naše první kazuistika prezentuje 33letého pacienta, který byl vyšetřen po prvním epiparoxysmu. Na MRI mozku (obrázek 1) byl nalezen menší cystický, nehomogenně se sytící nádor v temporálním laloku vpravo v inzulární oblasti. V 11/2005 byla provedena exstirpace nádoru z kraniotomie. Na časném pooperačním MRI, druhý pooperační den, byl potvrzen radikální výkon, tedy bez známek postkontrastně sytícího nádoru. Histologické vyšetření odhalilo anaplastický ependymom WHO stupně III. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly S100, vimentin, jen slabě GFPA a Ki67 bylo okolo 22%. Nemocný byl dispenzarizován pravidelnými MRI a klinickými kontrolami. Nemocný následně absolvoval 3D komfortní radioterapii (30x 2Gy) od 12/2005 do 2/2006. Na kontrolní MRI z 11/2006 a poté i PET/CT FDG prokázala lokální recidivu nádoru v temporálním laloku vpravo a pacient podstoupil opakovanou resekci. Časné pooperační MRI, druhý pooperační den, bylo opět bez známek rezidua nádoru. Při tomto časném vyšetření jsou prováděny standardní sekvence umožňující odlišit pooperační změny, hematoma, edém či ischemii od reziduálního nádoru. Minimálními požadavky na sekvence byly: T1 vážený obraz bez a s kontrastem, T2 vážený obraz, FLAIR. Histologické vyšetření opět potvrdilo anaplastický ependymom WHO stupně III. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly S100, vimentin, silně pozitivní GFPA a Ki67 bylo okolo 20%; EGFR byla pozitivní ve 40% buněk, p53 byl pozitivní v 50% buněk a p16 byl pozitivní v 70% buněk. U pacienta po absolvování 4 cyklů chemoterapie (temozolid), se objevil opět epiparoxysmus. Na MRI v 4/2007 byla nalezena recidiva nádoru v pravém spánkovém laloku a pacient absolvoval třetí operaci. Histologické vyšetření opět odhalilo anaplastický ependymom WHO stupně III. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly vimentin, GFPA, C99, negativní bylo vyšetření na S100 a synaptofyzin, Ki67 bylo okolo 50%. Pacient absolvoval chemoterapii (BCNU, VCR) od 5/2007 do 8/2007 a po čtvrtém cyklu se objevil další epiparoxysmus. Na MRI v 9/2007 byla nalezena opět významná, lokální recidiva nádoru (ob-

rázek 2). Pro současně objevenou tromboflebitidu byl operační výkon odložen na 10/2007, kdy byla provedena čtvrtá resekce nádoru. Tato již nebyla vzhledem k infiltraci elokventních zón radikální. Histologické vyšetření potvrdilo anaplastický ependymom WHO stupně III. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly GFPA a Ki67 bylo okolo 45%; EGFR byl pozitivní ve 40% buněk, p53 byl pozitivní v 60% buněk a p16 byl pozitivní v 35% buněk. Další onkologická terapie již nebyla aplikována. Na poslední MRI z 2/2008 byla rychlá progresse reziduálního TU a pacient 29 měsíců od diagnózy umírá.

Kazuistika 2

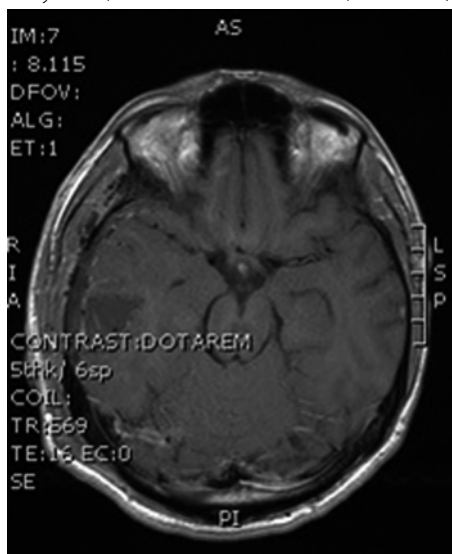
Naše druhá kazuistika prezentuje 26letého pacienta, který byl vyšetřován pro bolesti hlavy, nauzeu, občas i zvracení a fotofobii. Na MRI v 5/2009 (obrázek 3) byl nalezen objemný nádor v temporálním laloku vpravo, s rozsáhlým edémem v okolí. Pacient podstoupil resekci nádoru z pravostranné temporální kraniotomie. Histologické vyšetření odhalilo anaplastický ependymom WHO stupně III. Imunohistochemicky nádorové buňky exprimovaly jen velmi slabě GFPA a Ki67 bylo okolo 50%; EGFR byla pozitivní ve 40% buněk, p53 byla pozitivní v 20% buněk a p16 byla pozitivní v 30% buněk. Časné pooperační MRI první pooperační den prokázalo radikální operaci, bez známek rezidua nádoru (obrázek 4). Následně pacient absolvoval 3D komfortní radioterapii (30x 2Gy) od 6/2009 do 8/2009. Nemocný byl dispenzarizován pravidelnými MRI a klinickými kontrolami. Při poslední kontrole 3/2016, 84 měsíců od diagnózy byl v dobrém klinickém stavu (Karnofsky kóre: 90, PS WHO gr. 0.-1.) a kontrolní MRI neprokázalo recidivu nádoru.

U všech dostupných nádorových vzorků byl pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace vyšetřen status genů *EGFR*, *TP53*, *RB1*, *MDM2*, chromozomálních oblastí 1p36, 9p21, 19q13, chromozomu 7 a 10 s použitím fluorescenčně značených DNA sond (IntelliMed, Česká republika). Gen *EGFR* byl hodnocen jako amplifikovaný v případech, že poměr *EGFR/CEP7* byl > 2. Další markery byly hodnoceny jako „navýšení“ resp. „ztráta“ v případě průměrného počtu kopií > 2,3 resp. < 1,9 nebo v případě „navýšení“ resp. „ztráty“ u více jak 20% jader ve vzorku nádorové tkáně. Vyšetření metylace promotoru *MGMT* bylo provedeno pomocí metylačně specifické real-time PCR po předchozí bisulfidační konverzi DNA. Pro

Tab. 1. Výskyt genetických aberací u vzorků nádoru u obou kazuistik

Číslo pacienta	Číslo op.	bcr	cep7	EGFR	9p21.3	1p36.3	13q12.11	Rb1	TP53	10p11.1	19q13	MDM2	metylace promot. MGMT	mutace IDH1/2
1.	2.	0	1	1	0	0	0	-1	-1	0	0			
1.	3.		0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0		
1.	4.		0	1	0	0	0	0	1	0	0	1		
2.	1.		0	0	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	negat.	negat.

0 – beze změny; 1 – navýšení počtu kopií; -1 – snížení počtu kopií

Obr. 3. MRI T1 vážený obraz ložiska v pravém T1aloku mozku před první operací (kazuistika 2)**Obr. 4.** MRI T1 vážený obraz časného pooperačního vyšetření, bez nálezu rezidua nádoru (kazuistika 2)

vyšetření mutací genu *IDH1* R132H a R132C byla použita metodika CADMA (tabulka 1).

Diskuze

Přestože jsou supratentoriální ependymomy dostupnější k radikální resekci, než infratentoriální, vykazují u dospělých pacientů mnohem kratší PFS a OS. A to navzdory faktu, že rozsah resekce pozitivně koreluje s prognózou (13). Supratentoriální ependymomy u dospělých pacientů mají většinou vyšší WHO stupeň a větší

velikost, dále mají větší tendenci k recidivám, včetně tvorby metastáz likorovou cestou (14), které se vyskytují u 8,7 % vysokostupňových (WHO stupně III) a u 5 % nízkostupňových (WHO stupně II) ependymomů.

V metaanalýze z roku 2014 (15) supratentoriální ependymomy měly PFS 24,0 měsíců (95 % CI 7,4–40,6 měsíců), zatímco infratentoriální nádory 144,0 měsíců (95 % CI 89,4–198,6 měsíců). Supratentoriální nádory měli také signifikantně kratší medián OS (61,0 měsíců, 95 % CI 15,0–107,0 měsíců) oproti infratentoriálním (medián nebyl spočítán, protože mortalita nedosáhla 50 %). Extraventrikulární ependymomy se pojily s horší PFS (19,0 měsíců, 95 % CI 9,4–28,6 měsíce) oproti intraventrikulárním (108,0 měsíců, 95 % CI 4,5–221,5 měsíců) ($p = 0,009$). U extraventrikulární lokalizace byla zaznamenána silná tendence k poklesu OS ($p = 0,054$), přestože se intrakraniální ependymomy prezentovaly podstatně dříve než spinální (8,2 vs. 25,9 měsíce).

Radikalita resekce byla opakovaně prokázána jako pozitivní prognostický faktor (16). V onkologické léčbě anaplastických ependymomů je na prvním místě radioterapie, většinou v dávce mezi 40–60 Gy (14). U anaplastické formy nádoru je radioterapie aplikována vždy, u ependymomů nižšího WHO stupně, v závislosti na stupni chirurgické radikality. Ve studii Mansur et al. (17) při mediánu dávky 50,4 Gy, byl 5letý OS 71,2 % a 10letý 55 %. Bohužel tato i další studie mají jen limitní výpovědní hodnotu a to z důvodu omezeného množství pacientů a společného hodnocení ependymomů WHO stupně II a III, dětských a dospělých nádorů, intraventrikulárních a supratentoriálních nádorů, intraventrikulárních a extraventrikulárních nádorů. Radioterapie kraniospinální osy by měla být vyhrazena pouze pro případy s likorovou diseminací (14). Chemoterapie je aplikována většinou u rekurentních nádorů. Dle poslední práce (18) je jako chemoterapeutikum první volby doporučován temozolomid a to bez ohledu na stav metylace promotoru *MGMT*. Ovšem závěry této i dalších prací mají stejné nedostatky jako studie zabývající se radioterapií.

Námi prezentované kazuistiky ukazují zcela rozdílný průběh nemoci u dvou pacientů s extraventrikulárním, supratentoriálním, anaplastickým ependymomem po radikální resekci. Oba podstoupili následně radioterapii. Tato kombinovaná terapie byla následována u jednoho opakovanými recidivami nádoru, které jen minimálně reagovaly na opakované resekce a chemoterapie, u druhého vedla k dlouhodobé remisi nemoci. Opětovně je zde otázka genetické heterogenity v rámci tohoto neuroepiteliálního nádoru, která je dokumentována naším cytogenetickým vyšetřením. Především aberace pronkogenu *TP53* je považována za jeden z důležitých biomarkerů u ependymomů (19).

Závěr

U dospělých mají supratentoriální ependymomy, navzdory lepší dosažitelnosti radikální resekce, horší PFS a OS. Toto zjištění předpokládá existenci i rozdílných fenotypů. Všichni pacienti s diagnózou ependymomu by měli mít pravidelně MRI kontroly a to nejen původní lokalizace nádoru, ale i zbývající raniopinální osy, aby bylo možné odhalit likvorový rozsev (20).

Limitem všech studií zabývajících se ependymomy je jejich nízká incidence a výše zmíněný selekční bias. V případě metaanalýz se špatně porovnávají výsledky prací před a po WHO klasifikaci z roku 2007 a obdobný problém lze očekávat od nástupu nové WHO klasifikace během roku 2016. Přesto většina prací potvrzovala prognostické difference v rámci tohoto nádoru v závislosti na histologických a molekulárně genetických znacích, stupni resekce a na lokalizaci.

Současná standardní léčba extraventrikulárních, supratentoriálních anaplastických ependymomů u dospělých pacientů je založena na radikální resekci a adjuvantní radioterapii. Výše uvedená chemoterapie je vyhrazena recidivám nádoru. Nadále trvá hledání klinicky relevantních genetických aberací, vč. odhalení jejich prognostické a prediktivní role a vytváření strategie individualizované terapie

LITERATURA

1. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, et al. Adult ependymal tumors: prognosis and the MD Anderson Cancer Center experience. *Neuro Oncol* 2010; 12: 862–870.
2. Schwartz TH, Kim S, Glick RS, et al. Supratentorial ependymomas in adult patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 721.
3. Niazi TN, Jensen EM, Jensen RL. WHO Grade II and III supratentorial hemispheric ependymomas in adults: case series and review of treatment options. *J Neurooncol* 2009; 91: 323–328.
4. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1336–1345.
5. Tarapore PE, Modera P, Naujokas A, et al. Pathology of Spinal Ependymomas: An Institutional Experience Over 25 Years in 134 Patients. *Neurosurgery*. 2013; 73(2): 247–255.
6. Lee CH, Chung CK, Ohn JH, et al. The Similarities and Differences between Intracranial and Spinal Ependymomas: A Review from a Genetic Research Perspective. *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59(2) : 83–90.
7. Voulgaris S, Alexiou G, Zigouris A, et al. Spinal ependymomas: Prognostic factors and treatment results. *J Cancer Res Ther* 2013; 9(1): 60–63.
8. McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Both location and age predict survival in ependymoma: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 65–69.
9. Bademci G, Evliyaoglu C, Tun K, et al. Late dissemination of ependymoma: case report. *Neurochirurgia*. 2007; 18: 333–336.
10. Brandes AA, Cavallo G, Reni M, et al. A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer* 2005; 104(1): 143–148.
11. Rojas-Marcos I, Calvet D, Janoray P, Delattre JY. Response of recurrent anaplastic ependymoma to a combination of tamoxifen and isotretinoin. *Neurology* 2003; 61(7): 1019–1020.
12. Rehman S, Brock C, Newlands ES. A case report of a recurrent intracranial ependymoma treated with temozolomide in remission 10 years after completing chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2006; 29(1): 106–107.
13. Metellus P, Figarella-Branger D, Guyotat J, et al. Supratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a retrospective series of 46 adult patients. *Cancer*. 2008; 113: 175–185.
14. Niazi TN, Jensen EM, Jensen RL. WHO Grade II and III supratentorial hemispheric ependymomas in adults: case series and review of treatment options. *J Neurooncol* 2009; 91: 323–328.
15. Sayegh ET, Aranda D, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location in adults with intracranial ependymomas. *J Clin Neurosci*. 2014; 21(12): 2096–2101.
16. Shuangshoti S, Rushing EJ, Mena H, et al. Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer* 2005; 103: 2598–2605.
17. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 387–391.
18. 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): 261–8.
19. Versteegen MJ, Leenstra DT, IJlst-Keizer H, et al. Proliferation an apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: an immunohistochemical analysis. *J Neurooncol* 2002; 56: 21–28.
20. Fadrus P, Šlampa P, Lakomý R. Komplexní terapie gliomů mozku *Onkologie* 2015; 9(5): 214–217.