



OLGU SUNUMU / CASE REPORT

Üç yaş altı anaplastik ependimom olgularının tedavisi

Treatment of patients with anaplastic ependymoma under three years of age

Begül Yağcı-Küpeli¹, Serhan Küpeli²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Pediatrik Onkoloji Ünitesi, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(1):199-202.

Abstract

In pediatric age group, two thirds of the ependymomas are located in posterior fossa and less frequently arise from supratentorial or spinal intramedullar region. Patient age, degree of resection and histopathologic subtype are among the prognostic criteria. Most of the patients with intracranial anaplastic ependymoma are candidate for radiotherapy. The role of chemotherapy remains controversial though benefits have been suggested in some studies. In the present study, 2 patients with anaplastic ependymoma, under the age of 3 years at the time of diagnosis are presented. Treatment was started with chemotherapy and radiotherapy was delivered after 36 months in both patients. Adjuvant chemotherapy and consecutive radiotherapy seem effective in patients with anaplastic ependymoma under the age of 3 years until more effective treatment methods are developed.

Key words: Anaplastic ependymoma, treatment, children under the age of three

Öz

Çocukluk çağı ependimomlarının yaklaşık üçte ikisi posterior fossa yerleşimli olup daha az bir kısmı supratentorial veya spinal intramedüller yerleşimlidir. Düşük yaş grubu, tam olmayan rezeksiyon ve anaplastik ependimom kötü prognostik kriterlerdendir. İntrakranial anaplastik ependimom hastalarının çoğunda radyoterapi endikasyonu mevcuttur. Kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada anaplastik ependimom tanısını 3 yaş altında alan iki hasta sunulmuştur. Her iki olguda da tedaviye kemoterapi ile başlanmış ve 36 ayı doldurdıklarında radyoterapi verilmiştir. Daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilinceye kadar 3 yaş altındaki anaplastik ependimom olgularına adjuvan kemoterapi ve sonrasında radyoterapi uygulanması etkili gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Anaplastik ependimom, tedavi, üç yaş altı çocuklar

GİRİŞ

Çocukluk çağı ependimomları santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %9'unu oluşturmaktadır. Ventriküler sistemi kaplayan ependimal hücrelerden neoplastik transformasyon ile gelişirler ve yaklaşık üçte ikisi posterior fossa yerleşimlidir¹. İlk 7 yaş içerisinde görülme sıklığı daha fazladır, lokal olarak invazif bir tümördür. Daha az oranda spinal subaraknoid disseminasyon ve nadiren sistemik metastaz görülebilir. En önemli prognostik faktör tümör rezeksiyonunun derecesidir^{2,3}. Düşük yaş grubu ve anaplastik ependimom kötü prognostik

kriterlerdendir. Diferansiye, supratentorial ve tam rezeke edilmiş ependimom haricinde radyoterapi endikasyonu mevcuttur⁴.

Kemoterapide çeşitli ajanlar kullanılsa da sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Radyoterapiyi ertelemek amacı ile verilen kemoterapi ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Kemoterapi uygulaması ilk operasyon sonunda rezidü kalan hastalara ve/veya anaplastik ependimomda ya da üç yaşın altında radyoterapiyi geciktirmek amacıyla önerilmektedir^{5,6}. Bunun yanı sıra ponsa veya kranial sinirlere infiltrate, ependimde yaygın infiltrasyon yapan olgularda rezidü olmasa da kemoterapi önerilmektedir. Bu çalışmada tanı anında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhan Küpeli, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Adana, Turkey . E-mail: serhankupeli@cu.edu.tr
Geliş tarihi/Received: 07.03.2017 Kabul tarihi/Accepted: 23.04.2017

3 yaş altında olan anaplastik ependimom tanılı iki olgu sunulmuş ve tedavi yaklaşımı güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU 1

2 yaş 10 aylık erkek hasta Aralık 2014'de baş ağrısı ve kusma yakınmaları ile getirildi. Fizik muayenesinde yürümenin destekli olduğu görüldü. Bunun dışında patolojik bulgu yok idi. Preoperatif MRG incelemesinde dördüncü ventrikül lokalizasyonunda ventrikülü kollabe eden önde pons çevresindeki sisternalara bası yapan arkada pontoserebellar köşeye uzanım gösteren 34 x 28 x 45 mm boyutlarında kitle saptandı. Gross-total kitle eksizyonu yapıldı. Patolojik inceleme anaplastik ependimom "Grade III" olarak rapor edildi. Postoperatif spinal MRG incelemesinde foramen luscha düzeyinde silik kontrastlanma gösteren 13 x 13 mm rezidü görüldü. Spinal MRG incelemesinde tutulum yoktu. 36 aylıktan küçük olduğu için öncelikle kemoterapi verilmesi, radyoterapiye daha sonra başlanması planlandı. Vinkristin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposidden oluşan dönüşümlü kemoterapi iki kür verildikten sonra yapılan değerlendirmede 13 x 17 mm rezidü görüldü ve kitle boyutlarında minimal progresyon olduğu saptandı. Spinal MRG incelemesinde ekim yok idi. Bu nedenle bir kür kemoterapi daha verilip hasta radyoterapiye yönlendirildi. Mart ve Nisan 2015 tarihleri arasında posteriyor fossaya 5040 cGy radyoterapi aldı.

6 kür kemoterapi sonrası yapılan değerlendirmede rezidü kitle boyutunun 20 x 17 mm olduğu görüldü. PET incelemesinde patolojik FDG tutulumu saptanmadı. MRG'de tanımlanan lezyon alanında patolojik tutulum gözlenmedi. Kemoterapiye devam edilme kararı alındı. 9 kür kemoterapi sonrasında kontrastlı ve difüzyon MRG incelemesi yapıldı. 20 x 22 mm boyutlarında heterojen kontrastlanma gösteren ancak difüzyon kısıtlılığı göstermeyen lezyon saptandı. Primer operasyon lojundaki kitlenin nekrotik olduğu düşünüldü. Hipoperfüzyon göstermesi nedeniyle lezyonun kemoterapi ve radyoterapiye sekonder değişiklik olabileceği tartışıldı. Kemoterapiye devam edilerek 12 küre tamamlandı. Kontrol MRG incelemesinde lezyon boyutlarında gerileme olduğu görüldü. FDG-PET incelemesinde yine patolojik tutulum saptanmadı, Ocak 2016'da tedavisi kesilerek hasta kontrole çağrıldı. Kontrol MRG incelemelerinde stabil

bulgular saptanan hasta, yakınması olmaksızın takiplerine devam etmektedir.

OLGU 2

2 yaşına kadar herhangi bir yakınması olmayan kız hasta Mart 2015'de kusma ve yürümede bozulma şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde serebellar testlerde bozukluk olduğu saptandı. Beyin MRG incelemesinde posterior fossada dördüncü ventrikül yerleşimli 33 x25 x24 mm boyutlarında kitle saptanan hasta beyin cerrahisi bölümüne opere edildi. "Gross-total" kitle eksizyonu yapılan hastanın patolojik değerlendirmesi anaplastik ependimom "Grade III" olarak rapor edildi. Hastaya 36 aydan küçük olması nedeniyle öncelikle kemoterapi verilmesine karar verildi. Siklofosfamid, vinkristin, karboplatin ve etoposidden oluşan dönüşümlü kemoterapi toplam 12 siklus boyunca verildi. Ara değerlendirmelerde herhangi bir rekürrens yada rezidü saptanmadı. Hasta 36 aylık olduğunda posterior fossaya 5040 cGy radyoterapi verildi. Mayıs 2016'da tedavisi kesildi. Kontrol MRG incelemelerinde rezidü veya rekürrens saptanmayan hasta yakınması olmaksızın kontrollerine devam etmektedir.

TARTIŞMA

Ependimomlar pediatrik beyin tümörleri içerisinde üçüncü sıklıkta görülen tümörlerdir. Tüm beyin tümörlerinin yaklaşık yüzde 6 ile 12'sini oluşturmaktadırlar⁷. Ventriküllerin ependimal yüzünden veya santral kanaldan köken alırlar. Erişkinlerde görülenin aksine spinal bölge ependimomları çocukluk çağında tüm ependimomların yüzde onundan daha azını oluşturur. Etiyolojisi bilinmese de genetik predispozisyon yaratan bilinen tek antite nörofibromatozis tip-2'dir. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ependimomlar üç kategoriye ayrılmıştır. "Grade I" subependimomlar ve mikropapiller ependimomları, "Grade II" klasik ependimomları ve "Grade III" anaplastik tipteki ependimomları içermektedir⁸. Küçük çocuklarda daha çok tam rezeksiyonun güç olduğu posterior fossa tümörleri şeklinde görülmekte ve beyin sapına infiltrasyon olabilmektedir. Supratentorial ependimom hemiparezi, duyu kusurları, epilepsi gibi bulgularla; posterior fossa ependimomu hidrosefali bulgularıyla; spinal intrameduller ependimom ise sırt ağrısı, motor ve duyu kaybı ile prezente

olabilmektedir. Sunulan olguların her ikisi de 3 yaş altında olup tümör lokalizasyonları posterior fossadadır ve DSÖ kriterlerine göre “Grade III” anaplastik ependimom olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarımızda nörofibromatozis tip-2’ye ait klinik ve radyolojik bir bulguya rastlanmamış olup başvuru yakınmaları posterior fossa ependimomlarında görülmeye alışık olunan kafa içi basınç artışı bulguları şeklinde olmuştur.

Anaplastik ependimomda güncel tedavi prensipleri son 20 yıldır uygulanandan farklı olmayıp cerrahi ve ardından verilen radyoterapi esas ilkeleri oluşturmaktadır. 2000’li yıllardan itibaren birçok infant ve küçük çocukta postoperatif konformal radyoterapi kullanılmıştır. Gross-total kitle rezeksiyonu en önemli iyi prognostik kriterdir⁹. Cerrahi rezeksiyonun tam olmayışı hastaları olumsuz yönde etkilemektedir. Bu tür hastaların en az yarısında rekürrens gelişmektedir. Tedavinin esasını güvenli bir şekilde yapılan maksimal cerrahi oluşturmakta bunu adjuvan olarak verilen radyoterapi ve/veya kemoterapi izlemektedir. Gross-total rezeksiyon özellikle supratentorial tümörlerin çoğunda başarılılabilmektedir. Her iki hastamızda da tümör lokalizasyonu tam rezeksiyonun güç olduğu posterior fossa idi. Buna rağmen iki olguda da “gross-total” rezeksiyon yapılabildi. Ancak sunulan birinci olguda postoperatif görüntüleme 13 x 13 mm boyutlarında rezidü ile uyumlu olabilecek görünüm saptanmış olup daha sonraki değerlendirmelerde minimal progresyon göstermekle birlikte son incelemeler ile mevcut rezidünün inaktif olduğu anlaşılmıştır.

Intrakranial ependimom hastalarının hemen tamamı adjuvan radyasyon için adaydırlar. Ancak son çalışmalar klasik tipte olan supratentorial yerleşimli ve gross-total rezeksiyon yapılabilmemiş hastalarda ventriküller ile bağlantının olmaması koşuluyla sadece cerrahinin yeterli olabileceğini göstermiştir. Radyoterapinin verilmesiyle sadece kemoterapi verilen hastalara oranla artmış bir sağkalm elde edildiğini gösteren yayınlar mevcuttur¹⁰. Kraniospinal ışınlama nöroaksis disseminasyonu olan hastalar için saklanmakta ancak faydaları konusunda şüpheli raporlar bulunmaktadır. Gelişmekte olan SSS nedeniyle özellikle küçük yaşlarda kranyal radyoterapi çok dikkatli bir şekilde ve genellikle 36 aydan sonra uygulanmaktadır. Radyoterapinin geç SSS etkileri arasında ışınlamadan sonraki 6-24 ay arasında görülebilen fokal nekroz, 3-4 yıl sonrasında görülebilen moyamoya sendromu

(parasellar bölgedeki Willis poligonundan çıkan 3 büyük damardaki oklüzyon), 6 büyük intrakranyal damardan bir veya birkaçının fokal daralması, ışınlamadan 2-5 yıl sonra ortaya çıkabilen öğrenme ve hafıza bozukluğu, IQ’da azalma gibi nörobilişsel bozukluklar sayılabilmektedir¹¹⁻¹³. Bu nedenlerden ötürü her iki hastamızda da kranyal radyoterapi için en az 36 ayı doldurmaları beklenmiş, bu süre içerisinde çoklu ajanlarla kemoterapi uygulanmıştır.

Anaplastik ependimomda rekürrensler genellikle tedaviden 2-4 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Çoğu relaps lokal olmaktadır. Relapslarda da tekrar ışınlanmanın kullanılması gündemde olup esas olarak cerrahi müdahale ve kemoterapi kullanılsa da reirradiasyonun faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur^{14,15}. Kemoterapinin ependimom tedavisindeki yeri tartışmalı olmakla birlikte bu konuda değişik sonuçlar gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur¹⁶⁻²³. Genomik ve epigenomik özelliklerin pediatrik ependimomlarda karşılaşılan değişken yanıtların sebebi olduğu düşünülmektedir.

Her iki hastamızda da da tedaviye kemoterapi ile başlanmış ve 36 ayı doldurduklarında radyoterapi verilmiştir. 3 yaş altındaki anaplastik ependimom olgularında hem operasyon aşamasında güçlük çekilmekte hem de en etkili tedavi modalitelerinden olan radyoterapi geç yan etkilerinden ötürü hastalar 36 ayı doldurana kadar verilememektedir. Daha etkili tedavi yöntemleri geliştirilinceye kadar 3 yaş altındaki anaplastik ependimom olgularına adjuvan kemoterapi ve sonrasında radyoterapi uygulanması etkili gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1999. NIH Pub No 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program. 1999:51-63.
2. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. J Neurosurg. 1998;88:695-703.
3. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgaz V. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. Cancer. 2004;100:1230-7.

4. Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J. Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatr Neurosurg.* 1998;29:40-5.
5. Bouffet E, Foreman N. Chemotherapy for intracranial ependymomas. *Childs Nerv Syst.* 1999;15:563-70.
6. Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, Finlay JL. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: crano-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Childrens Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27:8-14.
7. Khatua S, Ramaswamy V, Bouffet E. Current therapy and the evolving molecular landscape of paediatric ependymoma. *Eur J Cancer.* 2017;70:34-41.
8. Amirian ES, Armstrong TS, Aldape KD, Gilbert MR, Scheurer ME. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using surveillance, epidemiology and end results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology.* 2012;39:116-24.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavene WK et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
10. Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J et al. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:203-11.
11. Schuitema I, Deprez S, Van Hecke W, Daams M, Uytendaele A, Sunaert S et al. Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* 2013;31:3378-88.
12. Liu AK, Bagrosky B, Fenton LZ, Gaspar LE, Handler MH, McNatt SA, Foreman NK. Vascular abnormalities in pediatric craniopharyngioma patients treated with radiation therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:227-30.
13. Padovani L, André N, Constine LS, Muracciole X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:578-88.
14. Schroeder TM, Chintagumpala M, Okcu MF, Chiu JK, Teh BS, Woo SY, et al. Intensity-modulated radiation therapy in childhood ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:987-93.
15. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1541-8.
16. Eaton BR, Chowdhry V, Weaver K, Liu L, Ebb D, MacDonald SM et al. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiother Oncol.* 2015;116:301-8.
17. Grundy RG, Wilne SA, Weston CL, Robinson K, Lashford LS, Ironside J et al. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *Lancet Oncol.* 2007;8:696-705.
18. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *J Clin Oncol.* 2001;19:1288-96.
19. Venkatramani R, Ji L, Lasky J, Haley K, Judkins A, Zhou S et al. Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the "Head Start" III prospective clinical trial. *J Neurooncol.* 2013;113:285-91.
20. Garvin Jr JH, Selch MT, Holmes E, Berger MS, Finlay JL, Flannery A et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:1183-9.
21. DeWire M, Fouladi M, Turner DC, Wetmore C, Hawkins C, Jacobs C et al. An open-label, two-stage phase II study of bevacizumab and lapatinib in children with recurrent or refractory ependymoma: a collaborative ependymoma research network study (CERN). *J Neurooncol.* 2015;123:85-91.
22. Jakacki RI, Foley MA, Horan J, Wang J, Kieran MW, Bowers DC et al. Single-agent erlotinib versus oral etoposide in patients with recurrent or refractory pediatric ependymoma: a randomized open-label study. *J Neurooncol.* 2016;129:131-8.
23. Wright KD, Daryani VM, Turner DC, Onar-Thomas A, Boulos N, Brent Orr BA et al. Phase I study of 5-fluorouracil in children and young adults with recurrent ependymoma. *Neuro Oncol.* 2015;17:1620-7.