

Behandeling van zeldzame intracraniële tumoren

J.A.C. Bromberg, neuroloog, Erasmus MC/Daniel den Hoed

9 november 2007

Alle zeldzame intracraniële tumoren tesamen vormen een grote heterogene groep. Hier zullen alleen de PNETs (primitieve neuro-ectodermale tumoren) en ependymomen besproken worden .

PNET/Medulloblastoom

De PNETs zijn maligne (WHO graad IV) embryonale tumoren die meestal infratentorieel (medulloblastoom) en soms supratentorieel (sPNET) gelokaliseerd zijn. PNETs komen met name voor op de kinderleeftijd: slechts 1-2% van de primaire hersentumoren bij volwassenen is een medulloblastoom.¹ PNETs tonen een neiging tot metastasering via de liquorruimte. Licht-microscopisch bestaan ze uit kleine ronde tot ovale cellen met hyperchromatische kernen en weinig cytoplasma (“small blue round cells”). Kleuring met synaptofysine is bij PNETs doorgaans positief, in tegenstelling tot bij de gliale tumoren. Histologisch zijn er twee varianten: de klassieke en de desmoplastische; de laatste komen meer voor bij volwassenen, de klassieke meer bij kinderen. De prognose wordt van oudsher gegradeerd volgens de Chang criteria uit 1969. Prognostische factoren die onderzocht zijn in verschillende studies komen echter niet overeen en met name bij de tumorcriteria van Chang is er grote interobserver variabiliteit. Belangrijkste ongunstige prognostische factoren lijken te zijn: resttumor na operatie (niet in alle studies), metastasen in of buiten het CZS (M2-4) en mogelijk CSF microscopische tumor (M1). Voorts zijn supratentoriële lokalisatie, infiltratie van de bodem van de IVe ventrikel en mogelijk slechte postoperatieve performance status (bij volwassenen) ongunstige factoren.¹⁻³

De kliniek van het medulloblastoom betreft meestal die van een in weken tot maanden progressieve hoofdpijn, wankel lopen en braken. Soms tevens brughoek symptomatologie met uitval van de VIe – VIIIe hersenzenuw.²

Beeldvorming – bij voorkeur met MRI – toont een relatief scherp omschreven RIP uitgaand van vermis of bodem van de vierde ventrikel, bij volwassenen ook vaak meer lateraal in de cerebellaire hemisfeer. De tumor heeft een homogeen laag signaal op T1 gewogen beelden, intermediair op T2. Het merendeel kleurt aan met gadolineum; 5-10% kleurt niet aan.¹

Behandeling. Voorafgaand aan behandeling dient bij patiënten met (verdenking op) een medulloblastoom de gehele craniospinale as afgebeeld te worden en, indien mogelijk, een lumbale punctie te worden gedaan ter bepaling van eventuele leptomeningeale verspreiding.

a) Chirurgie is een essentieel onderdeel van de behandeling van het medulloblastoom. In de meeste series wordt een negatieve associatie gezien tussen overleving en de aanwezigheid van resttumor. Echter, in een grote retrospectieve serie betreffende volwassen patiënten bleek een slechte postoperatieve performance status van grotere invloed dan mate van resectie.³

b) Radiotherapie is nog steeds waarschijnlijk het meest effectieve onderdeel van de nabehandeling voor het medulloblastoom. Vanwege het risico op leptomeningeale metastasering wordt de gehele craniospinale as bestraald tot een dosis van 36 Gray en aangevuld tot 54 Gray op het tumorgebied (en eventuele reeds aanwezige metastasen).¹

c) Chemotherapie. Kinderen met een hoog risico medulloblastoom (significante resttumor na OK, micro- of macrometastasen) worden behandeld met chemotherapie tijdens en na de bestraling naar aanleiding van post-hoc analyse van een tweetal gerandomiseerde studies uit 1990.^{4,5} Bij standaardrisico patiënten is met chemotherapie alleen een effect op EFS (event-free survival), niet op OS (overall survival) aangetoond. De beste resultaten (in fase II studies) zijn tot op heden geboekt met het “Packer” schema: wekelijks vincristine tijdens radiotherapie en 8 kuren met cisplatin, CCNU en vincristine erna, hoewel ten koste van aanzienlijke toxiciteit.⁶

De resultaten van behandeling van kinderen zijn niet goed te extrapoleren naar volwassenen. Bij volwassenen met een medulloblastoom verschillen pathologie (vaker desmoplastisch), tumor locatie (vaker cerebellaire hemisfeer dan midline), metastasen bij presentatie (minder vaak) en frequentie van late recidieven (vaker) van dat bij kinderen. Bovendien wordt de chemotherapie zoals gegeven aan kinderen veel minder goed verdragen door volwassenen.⁷ In de enige prospectieve studie bij volwassenen (n=36) werden 10 patiënten met standaard risico medulloblastoom alleen bestraald; 26 patiënten met hoog risico kregen zowel voor als na radiotherapie chemotherapie met cisplatin, etoposide en cyclofosfamide.⁸ Vijf-jaars overleving was vergelijkbaar in beide groepen en bij de helft van alle patiënten trad een recidief op na mediaan 36 maanden. Gezien de selectie van patiënten en het ontbreken van een controlegroep is geen betrouwbare uitspraak te doen over de waarde van adjuvante chemotherapie bij het medulloblastoom/PNET bij volwassenen. In het Erasmus MC/Daniel den Hoed wordt derhalve een terughoudend beleid gevoerd ten aanzien van adjuvante chemotherapie bij het medulloblastoom. Behandeling met chemotherapie wordt achter de hand gehouden voor het recidief. Potentieel effectieve middelen zijn cisplatin, cyclofosfamide of ifosfamide, etoposide, wellicht ook CCNU en vincristine. Enkele case reports beschrijven een gunstig resultaat van

temozolomide. In ons centrum wordt in geval van recidief medulloblastoom/PNET en behandelindicatie het VIP (VP-16, ifosfamide, cisplatin) schema toegepast.

Prognose. Bij volwassenen wordt een mediane overleving van 10 – 13 jaar beschreven met 70-80% van de patiënten progressie-vrij na 5 jaar, 55% na 10 jaar.^{2,3} Ook na behandeling voor een recidief is complete respons en een overleving van jaren mogelijk.

Gezien de zeldzaamheid van een medulloblastoom/PNET op de volwassen leeftijd verdient het de voorkeur deze patiënten in een centrum met ervaring te behandelen.

Ependymoom{Kurt, Zheng, et al. 2006 349 /id}

Ependymomen komen voornamelijk voor bij kinderen (60% is < 16 jaar).⁹ Slechts 1-5% van de intracranieële tumoren bij volwassenen is een ependymoom.¹⁰ Ependymomen kunnen zowel intracranieel als intramedullair of in het filum terminale voorkomen. Zowel kliniek als prognose verschillen tussen de spinale, filum terminale en intracranieële tumoren. Hier worden verder alleen de intracranieële ependymomen besproken.

Ependymomen (WHO II of III) en subependymomen (WHO I) zijn tumoren uitgaand van ependymcellen en intracranieel vaak infratentorieel gelokaliseerd in of bij de IVe ventrikel.

Supratentorieel worden ze vaker in de zijventrikels dan in de IIIe ventrikel gevonden.¹⁰

Disseminatie via de liquorruimte komt voor.

Lichtmicroscopisch zijn karakteristiek de perivasculaire pseudorosetten en positieve kleuring met GFAP (glial fibrillary acidic protein) en vimentine. Intracranieel zijn vier types herkenbaar: het cellulair, heldercellig, papillair of tancytisch ependymoom; prognostisch heeft deze indeling echter geen betekenis. Wel relevant is vermoedelijk de mitotische index of MIB-labelling index¹¹ en mogelijk andere histologische kenmerken van anaplasie.¹²

Literatuur betreffende het intracranieële ependymoom is zeer beperkt en betreft vrijwel uitsluitend retrospectieve series verzameld over lange periodes met wisselende behandelingen. Voor zover daaruit op te maken lijken histologische criteria zoals hierboven benoemd, compleetheid van resectie¹¹⁻¹² en mogelijk jongere leeftijd en infratentoriele lokalisatie¹³ de belangrijkste prognostische factoren.

De **kliniek** van het ependymoom wordt veelal bepaald door verhoogde intracranieële druk door obstructiehydrocephalus.¹⁰ Bij **beeldvorming** kan op CT een heterogeen RIP worden gezien vaak in de IVe ventrikel en vaak met verkalkingen. Op MRI wordt een heterogeen signaal gezien op zowel T1 als T2-gewogen beelden met variabele aankleuring.¹⁰ Differentiaal diagnostisch kan

gedacht worden aan een plexus papilloom van de plexus choroideus, subependymoom of eventueel oligodendroglioom of glioblastoom.

Behandeling Voor aanvang van behandeling dient de gehele craniospinale as te worden afgebeeld en liquoronderzoek te worden verricht ter uitsluiting van leptomenigeale metastasering.

a) *Operatie* is de hoeksteen van de behandeling van het ependymoom en een zo compleet mogelijke resectie dient te worden nagestreefd. De meeste maar niet alle studies laten een significant effect op overleving zien van een complete resectie, met 5-jaars progressievrije overleving van 22-64% na partiële resectie en 60-80% na complete resectie.^{11,12,14}

b) *Radiotherapie*. In meerdere retrospectieve series wordt een voordeel gevonden van radiotherapie op overleving: 51-70% 5-jaars progressievrije overleving met radiotherapie, 13% zonder.¹⁴ Zelfs bij compleet geresecteerde graad II ependymomen lijkt radiotherapie de tijd tot ziekteprogressie gunstig te beïnvloeden (65 vs 35 maanden) hoewel de data daarover beperkt zijn.¹³ Ook over de dosis zijn data niet conclusief maar ten minste 50 Gray wordt aanbevolen. De meeste recidieven die optreden zijn lokaal: indien bij aanvang geen leptomenigeale metastasering wordt aangetoond middels MRI van de craniospinale as en liquoronderzoek kan worden volstaan met lokale radiotherapie.^{13,14} Dit geldt zowel voor graad II als voor graad III ependymomen. Indien wel metastasen worden gevonden moet de gehele craniospinale as bestraald worden.

c) *Chemotherapie*. Het effect van chemotherapie lijkt beperkt bij ependymomen; vooralsnog is er geen plaats voor chemotherapie in de standaard eerstelijns behandeling. Uit de beperkte beschikbare literatuur zou opgemaakt kunnen worden dat, bij recidief ependymomen, platinum-bevattende chemotherapie de beste resultaten geven. Met platinum 30-67% respons en 30-50% stabiele ziekte en zonder platinum 13-25% respons en 50-70% stabiel.^{9,15} Echter de tijd tot progressie (6-11 maanden) of tot overlijden (30-40 maanden) verschilde niet tussen platinum-bevattende en nitrosourea-bevattende chemotherapie. Veel van de onderzochte cisplatin bevattende schema's bevatten tevens etoposide: de waarde van deze middelen afzonderlijk is uit de studies niet goed op te maken. In ons centrum wordt, wanneer de indicatie voor chemotherapie gesteld wordt, doorgaans cisplatin met etoposide gegeven.

Prognose. Voor intracraniële ependymomen zijn bij volwassenen vijf- en 10-jaars overlevingen beschreven van respectievelijk 67% en 50%, met 43 respectievelijk 24% progressievrij na 5 en 10 jaar.¹³

Literatuur

1. Packer RJ, Macdonald T and Vezina G. Embryonal tumors in: Brain Tumors. Practical guide to diagnosis and treatment. Baehring JM and Piepmeier JM eds. Informa Health Care, new York, 2007.
2. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, Hau P, Kortmann RD, Meyermann R et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J.Neurol.* 2005;252:291-9.
3. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2007;68:433-40.
4. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J.Neurosurg.* 1990;72:572-82.
5. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur.J.Cancer* 1990;26:464-9.
6. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J.Neurosurg.* 1994;81:690-8.
7. Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neuro.-oncol.* 2001;3:29-34.
8. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Ermani M. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer.* 2007;..
9. Brandes AA, Cavallo G, Reni M, Tosoni A, Nicolardi L, Scopece L 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;104:143-8.
10. Dannenbaum M, Sawaya R. Ependymal Tumors in: Brain Tumors. Practical guide to diagnosis and treatment. Baehring JM and Piepmeier JM eds. Informa Health Care, new York, 2007.
11. Kurt E, Zheng PP, Hop WC, van der WM, Bol M, van den Bent MJ et al. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer.* 2006;106:388-95.
12. 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.
13. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer.* 2004;100:1221-
14. Taylor RE. Review of radiotherapy dose and volume for intracranial ependymoma. *Pediatr.Blood Cancer.* 2004;42:457-60.
15. Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, Scheithauer BW, Erickson BJ. Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J.Neurooncol.* 1999;45:61-7.