

Nádory plexus choroideus u dětí a adolescentů

Zdeněk Pavelka, Karel Zitterbart

Klinika dětské onkologie LF MU Brno a FN Brno

Nádory choroidálního plexu byly poprvé popsány v roce 1833. Jsou vzácné a reprezentují pouze 0,5 % všech nádorů dětí a dospělých. Existují určité důkazy o účasti simian viru 40 na jejich vzniku. Mohou mít benigní nebo maligní fenotyp, ale existují i nádory atypické s nejistým biologickým chováním. Ideální léčebný postup není znám. Maximální resekce je metodou volby a má prognostický význam. Role aditivní terapie je nejasná. První randomizovaná studie s cílem ověřit efektivitu adjuvantní chemoterapie byla realizována teprve nedávno.

Klíčová slova: děti, choroidální plexus, nádor, chemoterapie, prognóza.

Choroid plexus tumors in children and adolescents

Tumors of the choroid plexus epithelium were firstly described in 1833. These tumors are rare and represent only 0,5 % of all brain tumors in children and adults. There is some evidence of simian virus 40 participation in their pathogenesis. These tumors can have benign or malignant phenotype, but there are atypical tumors with uncertain biological behaviour. The best treatment remains unknown. Maximal surgical resection is a method of choice and has a prognostic value. The role of an additive treatment is less clear. The first randomized study with the main goal to evaluate the efficacy of adjuvant chemotherapy has been conducted only recently.

Key words: children, choroid plexus, tumor, chemotherapy, prognosis.

Onkologie 2010; 4(5): 315–317

Epidemiologie

Nádory choroidálního plexu (NCP) tvoří pouze 0,5–0,6 % všech primárních nádorů centrálního nervového systému (CNS) bez rozdílu věku a 1,8–2,9 % pediatrických CNS tumorů (graf 1). Jejich incidence značně kolísá v rámci jednotlivých zemí. Také skutečná celková incidence je zřejmě vyšší, projevuje se zde známý trend k neúplné evidenci vzácných nádorů. 45 % případů je diagnostikováno v 1. roce života, kde tvoří 12–14 % všech malignit. 74 % případů NCP se vyskytne v první dekádě života (1). Distribuce mezi oběma pohlavími je rovnoměrná. Karcinomy tvoří 29–39 % nádorů plexu (2).

Patologie

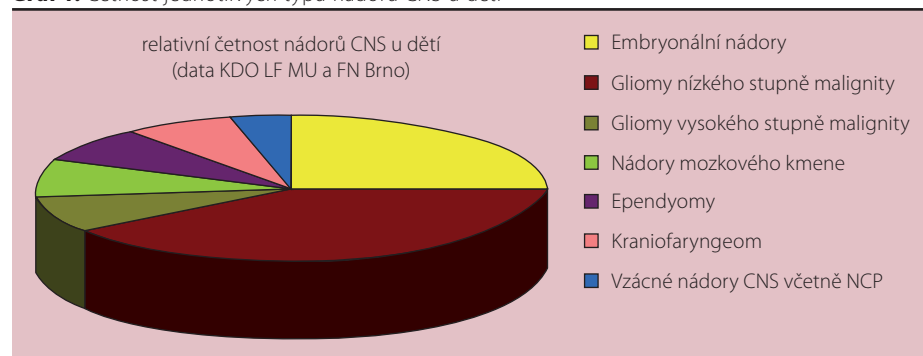
NCP jsou definovány jako epiteliální tumory mozkových komor vycházející z choroidálního plexu. Až 50 % tumorů je lokalizováno v postranních komorách, 37 % ve IV. a 9 % ve III. komoře (3).

Tvar nádorů CP bývá hrubě lobulární s nepravidelným povrchem, přítomno může být starší krvácení. Současná klasifikace WHO 2007 rozlišuje 3 varianty: relativně benigní papilom choroidálního plexu (CPP) stupně malignity I, relativně maligní karcinom choroidálního plexu (CPC) stupně III a nově atypický papilom plexu (APP) stupně II s nejistým či nejasným biologickým chováním (4). Je jasné, že hranice mezi jednotlivými kategoriemi není zcela ostrá. Svědčí o tom průkazy metastazování u případů atypického papilomu a dokonce „benigního“ papilomu. Byla také popsána postupná progresse z papilomu do karcinomu u téhož

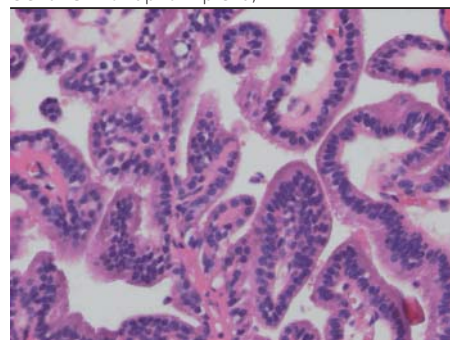
jedince. Papilom je složen z papil pokrytých jednou vrstvou kuboidálních buněk naléhajících na bazální membránu kolem pojivového a kapilárního stromatu. Mikroskopický vzhled CPP rekapituluje obraz normálního plexus choroideus, mitózy jsou vzácné (obrázek 1). Cytologické atypie a ložiska nekrózy jsou minimálně vyjádřeny (5). Rozdílné charakteristiky stromatu CPP odlišují tento nádor od papilární formy ependymomu. Pro diagnózu CPC jsou

důležité přítomnost invaze do mozkové tkáně a další obecné známky malignity, jako jsou nukleární atypie, mitotické figury a zvýšený poměr jádro/cytoplazma (obrázek 2). Může být obtížné odlišit CPC od sekundární metastázy extrakraniálního karcinomu do plexu. Pokud nádor vykazuje známky atypie bez invaze, označuje se jako atypický papilom. Buněčná proliferace vyjádřená Ki67/MIB-1 indexem je menší u papilomů a signifikantně vyšší u karcinomů (6). Mezi

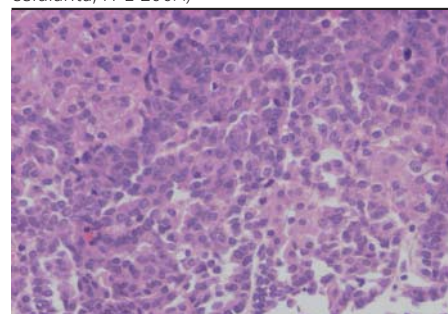
Graf 1. Četnost jednotlivých typů nádorů CNS u dětí



Obrázek 1. Papilom plexu, H-E



Obrázek 2. Karcinom plexu (solidní oblasti, hypercelularita, H-E 200x)



imunohistochemické ukazatele s pozitivním průkazem u případů NCP patří S-100 protein, vimentin, gliální fibrilární acidický protein (GFAP), cytokeratiny. Žádný z nich však není dostatečně specifický pro NCP (7). CPP se šíří více do komor, zatímco CPC častěji vykazují invazi do mozkové tkáně (5, 7). Karcinomy mohou metastazovat cestou mozkomíšního moku v rámci celé kraniospinální osy (8). Existují vzácné případy průkazu metastáz do plic, skeletu, dutiny břišní (cestou ventrikulo-peritoneálního shuntu). Náročnost histopatologické diagnostiky nádorů CP dokumentuje fakt, že v nedávno ukončené studii CPT-SIOP-2000 byla shoda mezi lokálními patologií a referenčním centrem kolem 70 % (Hasselblatt a Paulus, 2008). Obtížněji odlišitelné jednotky jsou například papilární varianta ependymomu či vzácný papilární tumor pineálního regionu (9).

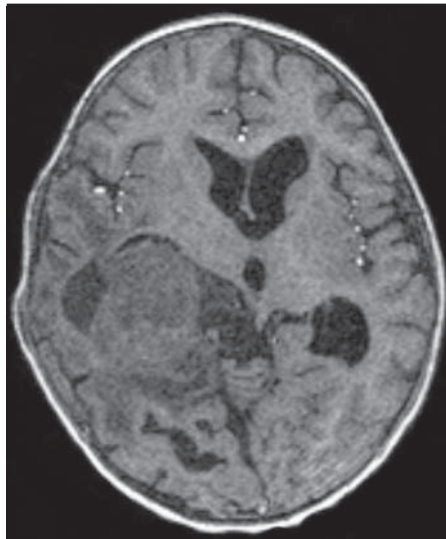
Cytogenetické a molekulární genetické změny

V naprosté většině případů se jedná o sporadické nádory. Pouze výjimečně byl popsán familiární výskyt v rodinách s Li-Fraumeni syndromem (10). NCP mohou sloužit jako model pro virovou indukci nádorů mozku. Existují totiž důkazy o účasti Simian viru 40 (SV40) a lidských papilomavirů (HPV) v etiopatogenezi nádorů plexu jejich interakcí s tumor-supresorovými geny p53 a RB (11). Metodou PCR lze prokázat sekvenční DNA viru SV40 v 50 % případů nádorů plexu a dále virové onkoproteiny E6 a E7 lidského papilomaviru (12). Nověji byla prokázána též přítomnost mutací genů v komplexu hSNF2/INI1 (13). V nádorech plexu jsou nalézány různé strukturální i numerické aberace chromozomů, jejichž prognostický význam dosud není známý (14). Jejich spektrum je odlišné u CPP (nejčastěji hyperdiploidie s gainy na 7, 9, 12, 15, 17. a 18. chromozomu) proti CPC (přestavby 7p11–12, 9q11–12, 15q22 a 19q13.4). Nověji přibývají experimentální údaje o metylaci promotoru MGMT genu v nádorech plexu, který bývá často hypermetylován a tedy představuje potenciální cíl pro alkylační cytostatika (15). V biologii vzniku NCP hraje roli PDGF signální dráha a jeví se možným substrátem pro molekulárně cílenou terapii například imatinibem (16).

Klinická manifestace, zobrazovací diagnostika

Hlavním projevem jsou příznaky obstrukčního hydrocefalu, který je přítomen při diagnóze u 75–90 % případů, plně vyjádřený je ovšem až u starších dětí (17). Ačkoliv jsou nádory plexu

Obrázek 3. Nádor plexu pravé postranní komory, MRI-T1

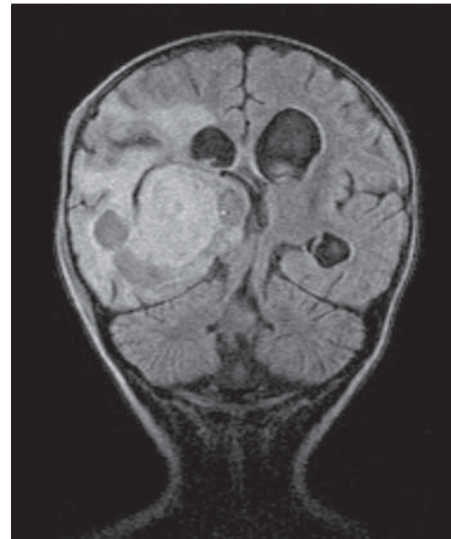


vzácné, z pohledu rentgenologa se jedná o nejčastější příčinu sytící se masy v oblasti postranní komory u dětí pod 2 roky věku (18). Žádná zobrazovací metoda však nedokáže jednoznačně odlišit papilom od karcinomu.

Obraz CPP při vyšetření počítačovou tomografií je poměrně specifický, tumor je dobře ohraničený od okolní mozkové tkáně, obsahuje kalcifikace a na rozdíl od ependymomu homogenně vychytává kontrast (18). Suverénním, dnes již široce dostupným diagnostickým nástrojem v neuronologii je nukleární magnetická rezonance (MR). Papilom je v T1 váženém obraze nativně izointenzní se šedou hmotou mozkovou, po podání kontrastní látky se výrazně sytí s výjimkou cystických a kalcifikovaných ložisek (obrázky 3 a 4). Doprovodným nálezem je ventrikulomegalie, respektive hydrocefalus vznikající z nadprodukce likvoru nádorovými buňkami a z obstrukce likvorových cest (3, 18). V T2 obraze se papilom jeví jako heterogenní masa obsahující ložiska vlastního nádoru, krvácení, kalcifikace, cysty (17, 18).

Karcinom se jeví více cystický, nekrotický, má zpravidla méně pravidelný tvar, většinou postihuje oblast čtvrté mozkové komory (až v 90 %), vykazuje výraznější postkontrastní enhancement. V T1 obraze se jeví jako izo-hypointenzní intraventrikulární masa, lobulovaná, nepravidelně formovaná bradavkovitého (papilárního) vzhledu. V T2 zobrazení se jedná o intraventrikulární masu smíšeného signálu, hypo-izo- nebo hyperintenzní, s početnými voidy podmíněnými cévami v nádoru. Tzv. FLAIR zobrazení prokáže zpravidla okolní edém mozkové tkáně, karcinom roste obvykle invazivním způsobem do okolní mozkové tkáně (obrázek 5). Předoperačně je nutno provést vyšetření celé míchy, respektive

Obrázek 4. Nádor plexu pravé postranní komory, koronární řez, FLAIR zobrazení

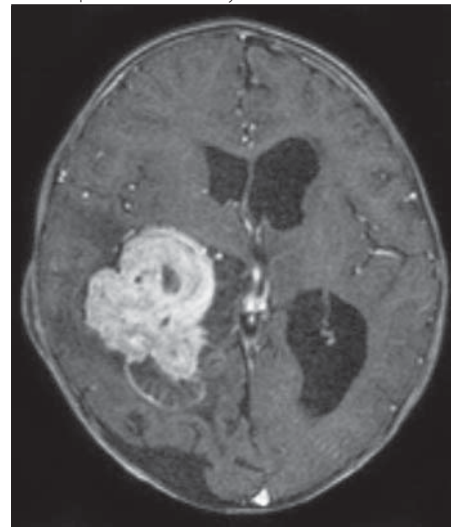


páteřního kanálu k vyloučení možné diseminace. Pro posouzení rozsahu resekce primárního tumoru je nutné provedení kontrolní MR do 48 hodin po operaci (2, 3, 17, 18).

Terapie

Ideální léčebný postup není znám. Donedávna se nebylo možno opřít o informace získané z randomizovaných studií, ale pouze o data z jednotlivých institucí. Na základě analýzy historických informací ze severoamerického registru SEER bylo možno vyjádřit očekávané celkové desetileté přežití pro všechny nádory plexu na úrovni 25 % (2, 5). Nejdůležitějším prediktivním faktorem je histologický stupeň malignity (s výsledky horšími pro karcinom proti atypickému papilomu a proti benignímu papilomu) a rozsah resekce (5, 7). Kompletní (totální) resekce (GTR) sama je kurativní v případech papilomu a většinou i atypického papilomu (19). Radikální

Obrázek 5. Nádor plexu pravé postranní komory, MRI-T1 postkontrastní vyšetření



přístup může být limitován velkým rozsahem tumoru při diagnóze. Radikalita resekce ovlivňuje výsledek léčby také u karcinomů a i zde by měla být prvním bodem terapie. GTR je však možná pouze u 50 % případů CPC. Role aditivní pooperační léčby je nejasná. Je považována za nezbytnou po nekompletní resekci karcinomu, není podávána v případě kompletně odstraněného papilomu. V ostatních případech je indikace adjuvantní terapie sporná či nejasná, stejně jako volba modality a jejich sekvence (20). Pokud je dítě s CPC starší 3 let (což je menšina případů), je po operaci i v případě kompletní resekce většinou autorů doporučena lokální radioterapie (17, 20). Nezbytné je léčebné ozáření v případě rezidua tumoru a metastatické nemoci (včetně profylaktického ozáření kraniospinální osy), kde zlepšuje celkové přežití. V sérii Wolffa a kol. bylo pro CPC po radikální resekci a radioterapii OS₅ 68 %, bez radioterapie 16 % (20). Benefit radioterapie se ovšem ztrácí pro kategorii dětí mladších tří let věku. Účinnost chemoterapie u CPC je sporná, nejsou dostatečné informace o efektivitě jednotlivých samostatně podaných cytostatik. Většina testovaných chemoterapeutických režimů zahrnovala různé kombinace vinkristinu, cyklofosfamid, etoposidu a platinových derivátů s literárně udávanou odpovědí mezi 30–40 %, což nedovoluje posoudit účinnost jednotlivého samostatného cytostatika (2, 3).

Většina pacientů s nádory plexu však spadá do kategorie pod 3 roky věku, proto je role chemoterapie dále ověřována například v nedávno proběhlé kooperativní studii s označením CPT-SIOP-2000, do které byla zapojena evropská a severoamerická centra. Prvním léčebným krokem byla maximální možná šetrná resekce tumoru. Všichni pacienti s CPC dostávali adjuvantní terapii, děti s papilomy byly sledovány a reoperovány v případě rekurence, v případě nemožnosti nové resekce pak zařazeny do léčebného ramene. V léčebné části studie se randomizovalo mezi rameno s cyklofosfamidem a s karboplatinou. Dalšími cytostatiky v obou ramenech byly vinkristin a etoposid. Radioterapie byla vyhrazena pro děti s CPC a starší tří let se zahájením po druhém cyklu chemoterapie. Celková doba léčby ve studii činila 7 měsíců. Zajímavou pozici zaujímá skupina APP, tedy nádorů stupně II malignity a nejasného biologického potenciálu. Frekvence metastáz byla u APP 15 % téměř stejná jako u CPC (19 %). V této studii byla pozitivní odpověď po 2 cyklech chemoterapie zaznamenána u 60 % případů a byla srovnatelná u APP i CPC. Chemoterapie vedla k relativně vyšší frekvenci hematologické

toxicity (stupeň 3 a 4), nebylo zaznamenáno žádné toxické úmrtí. Radioterapie zlepšila výsledky léčby CPC. Pacienti léčení radioterapií dosáhli signifikantně lepší přežití bez události (EFS) než bez radioterapie. Celkové léčebné výsledky byly obdobné v kategorii APP i CPC. Střední celkové přežití (OS) ve skupině CPC činilo kolem 5 let od diagnózy (Wrede, Wolff 2008 a 2009).

Aktuálně vzniká navazující mezinárodní CPT-SIOP-2009 protokol s randomizací léčby do 4 rozdílých ramen. Standardní rameno (rameno A), které obsahuje alternující cykly cyklofosamid/etoposid/vinkristin a karboplatin/etoposid/vinkristin (2 cykly indukce, poté přeshetření, celkem 6 cyklů), vychází z předchozího protokolu s drobnými úpravami. Efektivita tohoto standardního ramena má být porovnána se 3 rameny obsahujícími novější či jiná cytostatika v indukční části, v části udržovací je chemoterapie identická s ramenem A. Cílem je odpovědět na otázku, které rameno je efektivnější. Rameno B obsahuje v indukci trojkombinaci doxorubicin/cisplatin/aktinomycin D, rameno C vysoce-dávkovaný metotrexát, rameno D kombinaci temozolomid/irinotecan. U většiny pacientů se nepočítá s podáním radioterapie. Radioterapie bude aplikována pouze selektivně na základě věku, histologie, rozsahu nemoci při diagnóze a odpovědi na chemoterapii, zařazena bude po 2. cyklu chemoterapie. Maximální ozáření je indikováno u dětí starších 3 let s metastatickým CPC a s nedostatečnou odpovědí na chemoterapii. Podskupina pacientů s CPC bude léčena i intratekálně aplikovanou chemoterapií etoposidem (Finlay, Wolff 2009). Pro rekurentní či refrakterní NCP po selhání standardní terapie jsou připravovány v současnosti dvě základní strategie: protokol na bázi temozolomidu a přístup založený na vysoce-dávkované chemoterapii s transplantací autologní krevetvorby.

Závěr

Terapie nádorů choroidálního plexu by měla zahrnovat maximální možnou a přitom šetrnou resekci. Následná radioterapie a chemoterapie může přispět k zlepšení léčebných výsledků, ale specifická role jednotlivých cytostatik v současnosti není známa. Podmínkou zlepšení léčebných výsledků tumorů choroidálního plexu je jejich:

- diagnostika na molekulární úrovni
- registrace a léčba v rámci mezinárodních studií
- centrální čtení histologie, MR
- centrální kontrola radioterapeutických plánů

Literatura

1. Schutz J, Kaatsch P. Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2002; 2: 469–479.
2. Walker DA, Perilongo G, Punt Jonathan AG, Tylor RE. Brain and spinal tumors of childhood. Arnold London 2004.
3. Gupta N. Choroid Plexus Tumors. In: Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D, eds. *Pediatric CNS Tumors*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2004: 157–166.
4. Kleihues P, Cavanee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2007.
5. Paulus W, Janisch W. Clinicopathologic correlations in epithelial choroid plexus neoplasms: a study of 52 cases. *Acta Neuropathol* 1990; 80: 635–641.
6. Vajtai I, Varga Z, Aguzzi A. MIB-1 immunoreactivity reveals different labelling in low grade and in malignant epithelial neoplasms of the choroid plexus. *Histopathology* 1996; 29: 147–151.
7. Sarkar C, Sharma MC, Gaikwad S, Sharma C, Singh VP. Choroid plexus papilloma: a clinicopathological study of 23 cases. *Surg Neurol* 1999; 52: 37–39.
8. McCallum S, Cooper K, Franks DN. Choroid plexus carcinoma. Cytologic identification of malignant cells in ascitic fluid. *Acta Cytol* 1988; 32: 263–266.
9. Fevre-Montange M, Hasselblatt M, Figarella-Branger D, et al. Prognosis and Histopathologic Features in Papillary Tumors of the Pineal Region: A Retrospective Multicenter Study of 31 Cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 1004–1011.
10. Yuasa H, Tokito S, Tokunaga M. Primary carcinoma of the choroid plexus in Li-Fraumeni syndrome: case report. *Neurosurgery* 1993; 32: 131–133.
11. Lednický JA, Garcea RL, Bergsagel DJ, Butel JS. Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology* 1995; 212: 710–717.
12. Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, Kupsky WJ, Garcea R. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med* 1992; 326: 988–993.
13. Sevenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D, Hoang-Xuan K, Gessler M, Birnbaum D, et al. Spectrum of hSNF5/INI1 somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2359–2368.
14. Rickert CH, Wiestler OD, Paulus W. Chromosomal imbalances in choroid plexus tumors. *Am J Pathol* 2002; 160: 1105–1113.
15. Hasselblatt M, Bohm C, Tatenhorst L, Dinh V, Newrzella D, Keyvani K, et al. Identification of novel diagnostic markers for choroid plexus tumors: a microarray-based approach. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 66–74.
16. Packer RJ, Reddy A. New treatments in pediatric brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 377–389.
17. Berger C, Thiesse P, Lellouch-Tubiana A, Kalifa C, Pierre-Kahn A, Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998; 42(3): 470–475.
18. Coates TL, Hinshaw DB Jr, Peckman N, Thompson JR, Hasso AN, Holshouser BA, et al. Pediatric choroid plexus neoplasms: MR, CT and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 173: 81–88.
19. Wrede B, Hasselblatt M, Peters O, et al. Atypical choroid plexus papilloma: clinical experience in the CPT-SIOP-2000 study. *J Neurooncol* 2009; 95: 383–392.
20. Fitzpatrick LK, Aronson LJ, Cohen KJ. Is there a requirement for adjuvant therapy for choroid plexus carcinoma that has been completely resected? *J Neurooncol* 2002; 57: 123–126.

MUDr. Zdeněk Pavelka

Klinika dětské onkologie LF MU Brno a FN Brno
Černopolní 9, 602 00 Brno
zpavelka@fnbrno.cz