

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Especialização nos moldes de *Fellow* em Neurocirurgia Oncológica**

**HERISSON DUARTE DIAS**

**Xantoastrocitoma pleomórfico e Ependimoma, coexistência de dois tumores distintos em um mesmo sítio cirúrgico: Revisão da literatura**

**Rio de Janeiro**

**2017**

**HERISSON DUARTE DIAS**

**Xantoastrocitoma pleomórfico e Ependimoma, coexistência de dois tumores distintos em um mesmo sítio cirúrgico: Revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da especialização nos moldes de *fellow* em neurocirurgia Oncológica.

Orientador: Dr. Bruno Loyola Godoy

Rio de Janeiro

2017

**HERISSON DUARTE DIAS**

**Xantoastrocitoma pleomórfico e Ependimoma, coexistência de dois tumores distintos em um mesmo sítio cirúrgico: Revisão da literatura**

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Bruno Loyola Godoy - Orientador

Ass. \_\_\_\_\_

Dr. Antônio Aversa Dutra do Souto

Ass. \_\_\_\_\_

Dr Márcio de Miranda Chaves Christiani

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro  
2017

*Este trabalho é dedicado ao serviço de  
Neurocirurgia do Instituto Nacional do  
Câncer , e agradeço pela oportunidade a  
mim oferecida, assim como todo o  
conhecimento compartilhado.*

*Agradeço primeiramente a Deus, a  
Ele toda honra e toda glória. Ao chefe do  
serviço Dr Antônio Aversa e a todo o  
corpo clínico de Staffs pelo conhecimento  
e experiências compartilhadas, sem eles  
nada disso teria sentido. Ao grande Dr  
Renvik Demaur pela paciência e  
companheirismo ao longo de todo estagio,  
a minha família por ser minha base e meu  
pilar para todos os momentos, inclusive  
os mais difíceis.*

## RESUMO

DIAS, Herisson Duarte. **Xantoastrocitoma pleomórfico e Ependimoma, coexistência de dois tumores distintos em um mesmo sítio cirúrgico: Revisão da literatura.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

O Xantoastrocitoma pleomórfico e o Ependimoma são duas classes de tumores de origem glial distintas em vários aspectos epidemiológicos, moleculares, morfológicos, histopatológicos e em relação a prognóstico. O Xantoastrocitoma pleomórfico é um raro tumor encefálico, que acomete tipicamente crianças e adultos jovens, porém podendo acometer idades mais avançadas; com localização mais superficial e preferencialmente no lobo temporal. O Ependimoma é um tumor com uma incidência maior que o outro tumor exposto, que acomete várias faixas etárias porém com predomínio na infância; podendo ser ependimoma clássico ou anaplásico com três fenótipos diferentes (papilar, de células claras e o tanicitico); Acomete diferentes locais do sistema nervoso central como o compartimento supratentorial, o infratentorial e a medula espinhal. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão ampla da literatura em relação ao xantoastrocitoma pleomórfico e ao ependimoma, visando observar se há alguma descrição da coexistência de ambos os tumores em um mesmo sítio cirúrgico, semelhante ao ocorrido em um caso tratado pelo serviço de neurocirurgia no Instituto Nacional do Câncer. Após ampla revisão da literatura no Pubmed, não foi encontrado nenhum relato de caso apresentando coalisão entre esses dois tumores distintos num mesmo sítio cirúrgico.

Palavras-chave: XANTOASTROCITOMA PLEOMÓRFICO; EPENDIMOMA; TUMOR; COALISÃO.

## ABSTRACT

DIAS, Herisson Duarte. **Pleomorphic Xantoastrocytoma and Ependymoma, coexistence of two distinct tumors at the same surgical site: a literature revision.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2017.

The pleomorphic Xantoastrocytoma and Ependymoma are two classes of tumors of glial origin but distinct in several epidemiological, molecular, morphological, histopathological and prognostic aspects. Pleomorphic Xantoatrocitoma is a rare encephalic tumor, which typically affects children and young adults, but it can affect more advanced ages; With a more superficial location and preferably in the temporal lobe. Ependymoma is a tumor with an incidence greater than the other exposed tumor, that affects several age groups but with predominance in childhood; It can be classical or anaplastic ependymoma with three different phenotypes (papillary ependymoma, clear cell ependymoma and tanycytic ependymoma); It affects different sites of the central nervous system such as the supratentorial, infratentorial and spinal cord compartments. The objective of the present work is to carry out a comprehensive review of the literature regarding the pleomorphic xantoastrocytoma and the ependymoma, aiming to observe if there is any description of the coexistence of both tumors in the same surgical site, similar to that occurring in a case treated by the neurosurgery service in the Instituto Nacional do Cancer. After extensive review of the literature in Pubmed, no case report was found presenting coalition between these two distinct tumors in the same surgical site.

**Keywords:** PLEOMORPHIC XANTOASTROCYTOMA; EPENDYMOMA; TUMOR; COALISION.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Características principais dos nove grupos moleculares dos ependimomas variando conforme sua localização

16



## LISTA DE ABREVIATURAS

INCA – Instituto Nacional do câncer

OMS- Organização Mundial de Saúde

GFAP - Glial Fibrillary Acidic Protein

OLIG-2 - Fator de Transcrição Oligodendrótica 2

SOX-2 - Fator de Transcrição (*Sex determining region Y-box 2*)

MAP-2 - Proteína 2 Associada ao Microtúbulo

L1CAM- Membro da Proteína Transmembrana L1

ST- Supratentorial

PF- Fossa Posterior

SP- Espinhal

SE- Subependimoma

EPN- Ependimoma

DNA- Acido Desoxirribonucleico

MGMT- 06-Metilguanina-DNA-Metiltransferase

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>CONCEITOS GERAIS .....</b>	<b>12</b>
2.1	Características gerais e Epidemiologia .....	12
2.2	Patologia.....	13
2.2.1	Macroscopicamente.....	13
2.2.2	Microscopicamente .....	13
2.2.3	Imunohistoquímica e análise molecular .....	14
2.2.4	Genética.....	17
2.3	Apresentação clínica .....	17
2.4	Diagnóstico .....	18
2.5	Tratamento .....	18
2.6	Prognóstico e fatores preditivos.....	19
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>

# 1 INTRODUÇÃO

No ultimo ano ocorreu uma mudança importante na forma de como se avaliava e classificava as lesões tumorais do sistema nervoso central. No qual o diagnostico era baseado apenas nos achados microscópicos. Foram realizadas ao longo das ultimas décadas descobertas no campo da biologia molecular que foram inseridas na avaliação diagnostica das lesões. Achados como este , assim como o desenvolvimento de novas drogas quimioterápicas, novos protocolos de tratamento radio-terápicos e técnicas cirúrgicas modernas vem proporcionando uma nova perspectiva em relação ao prognostico e aumento da expectativa de vida dos pacientes com esta enfermidade.

O Xantoastrocitoma pleomórfico e o Ependimoma são duas classes de tumores de origem glial porém distintas em vários aspectos epidemiológicos, moleculares, morfológicos, histopatológicos e em relação a prognóstico. O Xantoatrocitoma pleomórfico é um raro tumor encefálico, que acomete tipicamente crianças e adultos jovens, porém podendo acometer idades mais avançadas; com localização mais superficial e preferencialmente no lobo temporal. O Ependimoma é um tumor com uma incidência maior que o outro tumor exposto, que acomete varias faixas etárias porém com predomínio na infância.

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão ampla na literatura dos Xantoastrocitoma Pleomórfico e dos Ependimomas, já que ao longo da especialização foi observado um interessante caso no qual houve uma coalisão de dois padrões histopatológicos diferentes em uma única lesão. Observando a nova classificação lançada no ano passado baseado nos novos conhecimentos no campo da biologia molecular.

Foi realizada uma revisão da literatura através do Pubmed utilizando-se a base de dados Medline, sendo selecionados artigos referentes à características de ambas as lesões, observando os achados nos campos da biologia molecular e na genética. Foi também procurado na literatura a presença de algum relato demonstrando a coexistência destes tumores em um mesmo sítio cirúrgico.

## 2 CONCEITOS GERAIS

### 2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS E EPIDEMIOLOGIA

O xantoastrocitoma pleomorfo é um tumor incomum comprometendo menos de 1% de todos os astrocitomas [1-2]. Geralmente acomete crianças e adultos jovens antes dos 30 anos, predominando na segunda década de vida [3]. Existem relatos que raramente estão associados a neurofibromatose do tipo I [4]. Não há predileção por gênero.

Os ependimomas representam 6,8% de todos as neoplasias neuroepiteliais nos USA. Sua taxa de incidência diminui a partir do momento que a idade avança, de 5,6% ( de 1 aos 14 anos), para 4,5% ( 15 aos 19 anos), para 4% ( de 20 aos 34 anos). Em menores de 3 anos, representam 30% de todos os tumores do sistema nervoso central [5].

Nas lesões medulares, os ependimomas são as neoplasias neuroepiteliais mais comum, entre 50 a 60% de todos os gliomas medulares em adultos, porém raro em crianças [6].

São reportados casos de diferentes idades nos ependimomas, desde o nascimento até os 81 anos. Entretanto a incidência varia de acordo com variação histológica, grupo molecular e localização. Lesões de fossa posterior são encontrados mais comumente na infância, com idade média de apresentação de 6.4 anos [7]. Em relação a lesões na medula espinhal, se ocorre mais na faixa adulta com pico de idade entre 30 e 40 anos. Na região supratentorial os ependimomas afetam tanto criança quanto adultos. Em relação ao sexo há um ligeiro predomínio do sexo masculino ( 1,77:1) [8].

Os ependimomas clássicos geralmente são intra-cranianos. Podendo acontecer na medula espinhal com a variação mixopapilar. Podem acometer tanto crianças como adultos, sendo mais comum na infância a localização da fossa posterior [9].

Existem 3 fenótipos histopatológicos diferentes, que acometem tanto na forma clássica quanto na anaplásica: ependimoma papilar, ependimoma de células claras e ependimoma tanicítico [8].

De forma tradicional o ependimoma clássico e o anaplásico são graduados de acordo com a classificação de tumores da OMS em II e III respectivamente. Apesar que não foi encontrado associação entre os níveis e seu comportamento biológico, ou período de sobrevida [10].

## **2.2 PATOLOGIA**

### **2.2.1 MACROSCOPICAMENTE**

Dado sua localização superficial, o xantoastrocitoma frequentemente envolve as leptomeninges e encosta na dura-máter. Geralmente são acompanhados por cistos, formado as vezes por um nódulo mural associado a uma parede cística [11].

Em relação aos ependimomas, estes são tumores bem circunscrito que geralmente surgem no ou próximo ao sistema ventricular. De aspecto bronzeado, com consistência macia e esponjosa. Com ocasionais depósito de cálcio [12].

### **2.2.2 MICROSCOPICAMENTE**

O xantoastrocitoma é composto por células pleomórficas com fusão, assim como por células xantocrômicas num fundo rico em reticulina. Por essas características são consideradas lesões mesenquimais. Porém por expressar a proteína fibrilar glial também é considerado um astrocitoma [13]. Ao microscópio eletrônico são visualizadas algumas características como a presença abundante de filamentos intermediários misturados a organelas citoplasmáticas, gotículas de lipídios, lisossomos, inclusões intranucleares, corpos eosinofílicos granulares e presença de linfócitos perivasculares [14]. Este tumor se encontra no grau II da classificação OMS [15].

O ependimoma clássico é um glioma bem delimitado com células monomórficas caracterizado pela variação de densidades e em volta do nucléolo oval com a cromatina nuclear salpicada. Os fatores histológicos principais são a presença de zonas anucleadas perivasculares que denominamos pseudo-rosetas. E as rosetas autênticas que são células cubóides que formam túbulos ependimários ao redor de um vaso sanguíneo central. Outros fatores histológicos encontrados são regiões de degeneração mixóide, hemorragia intratumoral, calcificação distrófica e ocasionalmente a presença de osso ou cartilagem metaplásica. Podemos encontrar focos de necrose pálida e proliferação microvascular nas formas mais benignas, porém se encontra estes fatores mais difusos na forma anaplásica assim como alta taxa mitótica [15].

Podemos encontrar três fenótipos histopatológicos distintos tanto na forma clássica quanto na anaplásica, eles são: ependimoma papilar, ependimoma de células claras e ependimoma tanicítico.

O ependimoma anaplásico também se apresenta como massa bem circunscrita que pode raramente invadir o tecido cerebral adjacente assim como os gliomas difusos. Apresentam alta densidade, as vezes confundidos com tumores embrionários. Presença de núcleos aumentados em relação ao tamanho do citoplasma celular. Apresenta alta atividade mitótica acompanhada muitas vezes de necrose em paliçada e proliferação microvascular [16].

### **2.2.3 IMUNOHISTOQUIMICA E ANALISE MOLECULAR**

Em estudos imunohistoquímicos observamos nos xantoastrocitomas a presença de anticorpos contra GFAP, Olig-2, Sox2, proteína S100 demonstrando sua origem glial. Muitos xantoastrocitomas demonstram anticorpos contra marcadores neurais como sinaptofisina, neurofilamento, classe 3  $\beta$ -tubulina e MAP2 com frequência variável [17].

Em relação a análise molecular da lesão encontrou-se a mutação do BRAF V600E em pelo menos dois terços de todos xantoastrocitomas pleomórficos analisados. Todavia essa mutação também pode ser encontrada nos astrocitomas pilocíticos e nos gangliogliomas [18].

Nos ependimomas a imuno reatividade para o GFAP é usualmente observado nas pseudorosetas, podendo ser variável a sua observação em outras estruturas como as papilas e as rosetas. A proteína S100 e vimetina são expressadas tipicamente pelos ependimomas [19]. A imunoreatividade para EMA pode ser encontrada em muitos ependimomas, porém para expressão OLIG2 é caracteristicamente encontrada de forma esparsa [20]. A expressão do L1CAM é evidente nos ependimomas supratentoriais com o rearranjo do C11orf95 [21]. No ependimoma anaplásico encontramos todos os elementos do ependimoma clássico porém com uma elevada taxa de atividade do Ki67.

Foi criada uma classificação para as lesões conforme sua natureza molecular. As lesões com a morfologia subependimomatosas foram classificadas em supratentorial (ST-SE), fossa posterior (PF-SE) e espinhal (SP-SE). Em relação a maioria das lesões supratentoriais encontramos a presença dos genes de fusão tanto o gene YAP1 quanto o gene RELA. Formando 2 grupos de lesões supratentoriais: ST-EPN-RELA e o ST-EPN-YAP1. As lesões de fossa posterior foram diferenciadas em 2 grupos o A e o B (PF-EPN-A e PF-EPN-B). Na medula espinhal encontramos 2 grupos moleculares diferentes, formados pelo tipo clássico (SP-EPN) e pelo mixopapilar (SP-MPE) [8].

Em relação aos ependimomas supratentoriais estes são caracterizados pela recorrência de uma estrutura variante, o gene de fusão C11orf95-RELA, presente em 70% nos casos pediátricos.

Dois grupos moleculares ligados aos piores prognósticos são: ST-EPN-RELA e PF-EPN-A [8].

**Quadro 1.** Características principais dos nove grupos moleculares dos ependimomas variando conforme sua localização.

Localização Anatômica	Grupo	Característica Genética	Patologia dominante	Idade de apresentação	Prognóstico
Supratentorial	ST-EPN-RELA	Gene RELA Fusão	Clássica/anaplásica	Infância a idade adulta	Pobre
	ST-EPN-VAP7	Gene YAP1 Fusão	Clássica/anaplásica	Infância a idade adulta	Bom
	ST-SE	Genoma Balanceado	Subependimoma	Idade adulta	Bom
Fossa Posterior	PF-EPN-A	Genoma Balanceado	Clássica/anaplásica	Infância	Pobre
	PF-EPN-B	Largo genoma polipóide	Clássica/anaplásica	Infância a idade adulta	Bom
	PF-SE	Genoma Balanceado	Subependimoma	Idade adulta	Bom
Medular	SP-EPN	Mutação NF2	Clássica/anaplásica	Infância a idade adulta	Bom
	SP-MPE	Largo genoma polipóide	Mixopapilar	Idade adulta	Bom
	SP-SE	Deleção 6q	Subependimoma	Idade adulta	Bom

Fonte: PAJTLEK KW, WITT H, STILL M, JONES DT, HOVESTADT V, KRATOCHWIL F et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological grades, and age Groups. Cancer Cell. 27(5):728-43. (2015).



#### **2.2.4 GENÉTICA**

Xantoastrocitoma pleomórfico podem ter cariótipos diplóide ou poliploide. Além disso, em estudos cromossômicos foram observados ganho nos cromossomos 3 e 5, e perda dos 20 e 22. A perda de DNA no cromossomo 9 aparenta ser a região mais comum de anormalidades cromossômicas neste tumor, ocorrendo em aproximadamente em 50% das lesões. Outras perdas menos comuns envolvem os cromossomos 17, 4q, 6q, 8p, 9p, 9q, 10p, 13, 17p, 18q, 21q e 22. Duplicações subteloméricas foram reportadas nos cromossomos 3p, 8p, 12p, 14p, 16q, 19p e 20p. A translocação foi descrita envolvendo o cromossomo 1, e a fusão foi reportada envolvendo os cromossomos 1, 15, 20 e 22 [22-24].

As variações genéticas ligadas ao ependimoma são: ganhos nos cromossomos 1q, 5, 7, 9, 11, 18 e 20; e a perda dos cromossomos 1p, 3, 6q, 6, 9p, 13q, 17 e 22 [25].

Os ependimomas supratentoriais demonstram a perda do cromossomo 9 e particularmente a deleção homozigótica do CDKN2A [26]. O ganho do cromossomo 1q está relacionado a pior prognóstico nas lesões de fossa posterior. Em relação aos ependimomas espinhais encontramos a monossomia do cromossomo 22 e a deleção ou translocação do cromossomo 22q [25].

### **2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

Os sintomas iniciais apresentados nos xantoastrocitomas são epilepsia e disfunção neurológica pelo efeito de massa da lesão. Menos comum encontramos a hipertensão intracraniana decorrente do crescimento da lesão [27].

As manifestações clínicas dos ependimomas dependem de sua localização. Geralmente as lesões de fossa posterior podem apresentar sinais e sintomas de hi-

drocefalia e do aumento da pressão intracraniana como cefaleia, náusea, vômitos e vertigem. Quando envolvem o cerebelo e o tronco encefálico pode se encontrar ataxia, distúrbios visuais, paresias ou déficit nos nervos cranianos. Nas lesões supratentoriais encontramos epilepsia e déficits neurológicos como sintomas. Nas lesões medulares podemos encontrar dor lombar, parestesias e déficit motor [15].

## **2.4     *DIAGNÓSTICO***

Radiograficamente o xantoastrocitoma pleomórfico é demonstrado classicamente como uma lesão cística superficial com um nódulo mural alcançando as leptomeninges. Muitos dos xantoastrocitomas pleomórficos podem não apresentar os cistos. Tanto ao exame tomográfico quanto na ressonância é visualizado as mesmas características, com realce importante do nódulo mural ao uso do contraste. O edema perilesional é mínimo ou não existe [28].

A ressonância do ependimoma demonstra uma massa bem circunscrita, com vários graus de realce ao uso do contraste. Obstrução ventricular, hidrocefalia e deslocamento do tronco encefálico podem ser encontrados. Em lesões supratentoriais podemos encontrar o componente cístico. Ocasionalmente observa-se hemorragia ou calcificação no interior da lesão. Tanto o edema perilesional quanto a infiltração do tecido adjacente são raros [15].

## **2.5     *TRATAMENTO***

O tratamento do xantoastrocitoma pleomórfico se baseia principalmente na cirurgia, com ressecção ampla da lesão. A radioterapia fica reservada para os casos de ressecção parcial ou de recidiva da lesão [29].

Em relação aos ependimomas, a máxima ressecção cirúrgica segura deve ser o fator mais importante, e deve ser realizada sempre que possível. Já que a cirurgia prove diagnóstico histológico e o restabelecimento do fluxo liquorico. A realização de exame de imagem após o tratamento cirúrgico serve para avaliação de lesão residual

e para programação do próximo passo terapêutico, como nova abordagem cirúrgica [30].

A radioterapia pós cirúrgica possui benefício em relação a sobrevida nos pacientes com ressecção parcial e nos ependimomas anaplásicos, principalmente nos tumores localizados no tronco encefálico e no quarto ventrículo [31].

Informações relacionadas a realização de quimioterapia para o ependimoma ainda são bastante limitadas. Não aumentando a sobrevida dos pacientes quando utilizada de forma conjunta com a radioterapia. Alguns autores acreditam que a hipermetilação do promotor MGMT e a alta expressão do gene MGMT podem explicar a quimio-resistência a drogas alquilantes nos ependimomas anaplásicos [32].

## **2.6 PROGNOSTICO E FATORES PREDITIVOS**

Apesar do aspecto maligno apresentado pelo alto grau de pleomorfismo apresentado pelo xantastrocitoma pleomórfico, este apresenta um prognóstico favorável. A extensão da ressecção é um fator preditivo importante de recorrência. Em relação a taxa de sobrevida alguns estudos mostraram que não houve diferença significativa entre crianças e adultos [30].

Existem alguns fatores que são importante para avaliar o prognóstico do paciente com ependimoma. Entre eles encontramos a idade do paciente, a extensão da ressecção, a localização da lesão e os grupos moleculares [33].

Quanto mais jovem for o paciente pior o prognóstico já que as lesões mais comum na infância se encontram na fossa posterior, nos adultos mais comum são as lesões na medula espinha. Em crianças menores de 1 ano a taxa de sobrevida em 5 anos é de 42,4%. Com o aumento da idade essa taxa aumenta ( 1-4 anos é de 55,3%; entre 5-9 anos 74,7%; entre 10-14 anos 76,2%) [34].

A extensão da ressecção cirúrgica também é importante. Quanto maior for a ressecção maior a sobrevida que este paciente terá. Foi demonstrado no estudo ACNS0121 do Children's Oncology Group que este foi um fator de risco independente [35].

A localização da lesão é outro fator importante. O ependimoma de fossa posterior tem um prognóstico pior do que os supratentoriais, especialmente em crianças. Já os de medula espinhal tem um prognóstico melhor do que os intracranianos [36].

Em relação aos grupos moleculares, existe forte associação entre dois desse grupo ( ST-EPN-RELA e PF-EPN-A) com um prognóstico pior [8].

Alguns trabalhos demonstraram que não houve correlação entre o tipo histológico da lesão, seja grau II ou grau III, com seu prognóstico respectivo [37].

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada através do Pubmed uma revisão Iliteraria utilizando a base de dados Medline, sendo selecionados artigos que apresentavam epidemiologia, patologia, diagnóstico por imagem dessas lesões e tratamentos, assim como o livro “*WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*”.

Foram incluídos nesta revisão os artigos que apresentavam relatos atuais da epidemiologia, descrição de sua natureza molecular, assim como de outras características. Foi também procurado artigos com a descrição da coexistência das duas lesões em mesmo sítio cirúrgico.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tumores cerebrais de coalisão são descritos como uma situação clínica quando dois tumores de natureza histológica diversa com a proximidade entre eles, dando a impressão que os dois estão em contato direto ou em coalisão um com o outro numa mesma localização [38].

Apesar de encontramos casos de coalisão tumoral descritos desde 1963 por Nagashima et al., ao relatar um caso de um meningioma da asa do esfenóide em coalisão com um glioma, essas lesões são incomuns [39].

Na literatura encontramos diversos relatos de tumores de coalisão, de diferentes classes, podendo ser lesões primárias do sistema nervosa central, associados a outras lesões primárias ou a lesões secundárias a focos primários fora do sistema nervoso central. Encontramos meningiomas em coalisão a outras lesões como o schwivanoma, os gliomas, sarcomas e adenomas hipofisários [40].

Podemos também encontrar a descrição na literature da coalisão de adenomas hipofisários com outros tumores como craniofaringioma, gangliocitoma, cisto da bolsa de Rathke, cisto epidermóide, metástases, ou até associação a outro adenoma hipofisário [41].

Apesar da raridade foi encontrado associação de meningioma e schwanoma em mesmo sítio cirúrgico nos paciente que apresentam a doença de neurofibromatose do tipo 2 [42].

A coalisão do meningioma com o glioma é o tipo mais comum. Foram relatados por além de Nagashima et al., por Strong et al. em 1976 [43], em 1991 Spallone et al. reviu 57 casos de coexistência entre meningioma e glioma, nos quais 18 eram de coalisão [44]. Outros casos encontrados são: um por Prayson et al. em 2002 [45]; outro por Drlicek et al. em 2004 [46]; tres por Nestler et al. em 2007 [47]; um por Mitsos et al em 2009 [48]; e outro por Chen et al em 2010 [49].

O diagnóstico definitivo das lesões de coalisão é determinado pelo estudo histopatológico. Já que não se consegue distinguir ou diagnosticar através de exame de imagem pré-operatorio ou pela sintomatologia apresentado pelo paciente [50].

A patogênese das lesões de coalisão ainda permanece indeterminada. Existem hipóteses relacionadas a irrigação vascular abundante de uma lesão neoplásica prévia, outros referindo a fatores de crescimento produzida por uma das lesões, a radiação no tratamento de uma lesão prévia ou mesmo por possuírem a mesma célula de origem [51-53].

O xantoastrocitoma pleomórfico é um raro tumor da infância, que foi descrito primeiramente por Kepes et al em 1979. Na ocasião foi descrita uma entidade de aspecto pleomórfico e citologia de aparência bizarra, o qual sugeriria um comportamento maligno, porém com prognóstico favorável e curso relativamente benigno [13].

O ependimoma é um glioma circunscrito composto por células pequenas e uniformes em uma matriz fibrilar e caracterizada por zonas anucleadas perivascular (pseudo-rosetas), com rosetas ependimárias, também localizada em um quarto dos casos. Geralmente a forma clássica apresenta baixa densidade celular e baixo índice mitótico [54].

Após extensa revisão no Pubmed não houve nenhum artigo relacionando a coalisão dos tumores Xantoastrocitoma Pleomórfico e Ependimoma. Demonstrando a raridade do assunto que foi observado em uma paciente no ano de 2016 pelos serviços de neurocirurgia e patologia do INCA.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A ausência de artigos demonstrando a coalisão entre os tumores Xantoastrocitoma Pleomórfico e Ependimoma demonstra a raridade do assunto. Apesar de inúmeras descrições de tumores de coalisão não foi encontrada uma razão definida para existência e desenvolvimento de ambas as lesões num mesmo sitio. Entender isso será importante para como fazer um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz. Para isso ainda serão necessários mais relatos e estudos de diferentes tumores de coalisão.



## 6 REFERÊNCIAS

- 1- JONES M.C., DRUT R., GAGLIA G. **Pleomorphic xanthoastrocytoma: a report of two cases.** *Pediatr Pathol.* 1: 459-467. (1983)
- 2- TAN T.C, HO L.C., YU C.P., et al. **Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of two cases and review of the prognostic factors.** *J Clin Neurosci.* 11: 203-207. (2004)
- 3- SUGITA Y., SHIGEMORI M, OKAMOTO K., et al. **Clinico- pathological study of pleomorphic xanthoastrocytoma: correlation between histological features and prognosis.** *Path Int.* 50: 703-708. (2000)
- 4- OZEK M.M., SAV A., PAMIR M.N., et al. **Pleomorphic xantho- astrocytoma associated with Recklinghausen neurofibromatosis.** *Childs Nerv Syst.* 9: 39-42. (1993)
- 5- OSTROM QT, GITTLEMAN H, LIAO P, ROUSE C, CHEN Y, DOWLING J, et al. **CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011.** *Neuro Oncol.* 16 Suppl 4:iv 1-63. (2014)
- 6- BENESCH M, FRAPPAZ D, MASSIMINO M. **Spinal Cord ependymomas in children and adolescents.** *Child Nerv Syst.* 28(12):2017-28. (2012)
- 7- SCHOENBERG BS, SCHOENBERG DG, CHRISTINE BW, GOMEZ MR. **The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood. A population study.** *Mayo Clin Proc.* 51(1):51-6. (1976)
- 8- PAJTLER KW, WITT H, STILL M, JONES DT, HOVESTADT V, KRATOCHWIL F et al. **Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups.** *Cancer Cell.* 27(5):728-43. (2015).
- 9- KUDO H, OI S, TAMAKI N, NISHIDA Y, MATSUMOTO S. **Ependymoma diagnosed in the first year of life in Japan in collaboration with the International Society for Pediatric Neurosurgery.** *Childs Nerv Syst.* 6(7):375-8. (1990)
- 10- BOUFFET E, PERILONGO G, CANETE A, MASSIMINO M. **Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation.** *Med Pediatr Oncol.* 30(6):319-29, discussion 329-31. (1998)

- 11- GIANNINI C, SCHEITHAUSER BW, BURGER PC et al. **Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it?** Cancer 85, 2033-2045. (1999)
- 12-KEPES J.J., RUBINSTEIN L.J., ENG L.F. **Pleomorphic xantho- astrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases.** Cancer; 44: 1839-1852. (1979)
- 13-IWAKI T., FUKUI M., KONDO A., et al. **Epithelial properties of pleomorphic xanthoastrocytomas determined in ultrastructural and immunohistochemical studies.** Acta Neuropathol; 74: 142-150. (1987)
- 14-KLEIHUES P., BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W. **Histological typing of tumors of the central nervous system. World Health Organisation. 2nd ed.** Springer-Verlag, New York, pp. 11-14. (1993)
- 15- LOUIS WE, OHGAKI H, WIESTLER OD, CAVENEE WK. **WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.** 4<sup>th</sup> edition. (2016)
- 16- GODFRAIND C. **Classification and controversies in pathology of ependymomas.** Childs nerv Syst. 25(10):1185-93. (2009)
- 17- GIANNINI C, SCHEITHAUER BW, LOPES MB, HIROSE T, KROS JM, VANDENBERG SR: **Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma.** Am J Surg Pathol 26:479-485. (2002)
- 18- PARCKER LM, RANA S, HAYWARD R et al. **Nilotinib and MEK inhibitors induce synthetic lethality through paradoxical activation of RAF in drug-resistant chronic myeloid leukemia.** Cancer Cell. 20, 715-727. (2011)
- 19- KIMURA T, BUDKA H, SOLER-FEDERSPIEL S. **An immunocytochemical comparison of the glial- associated proteins glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100 protein (S100P) in human brain tumors.** Clin Neuropathol. 5(1):21-7. (1986)
- 20- ISHIZAWA K, KOMORI T, SHIMADA S, HIROSE T. **Olig2 and CD99 are useful negative makers for the diagnosis of brain tumors.** Clin Neuropathol. 27(3): 118-28. (2008)
- 21-PARKER M, MOHANKUMAR KM, PUNCHIHEWA C, WEINLICH R, DALTON JD, LI Y, et al. **C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kB signaling in ependymoma.** Nature. 506(7489):451-5. (2014)
- 22- GRAU E, BALAGUER J, CANETE A, MARTINEZ F, ORELLANA C, OLTRA S, et al: **Subtelomeric analysis of pediatric astrocytoma: subchromosomal instability is a distinctive feature of pleomorphic xanthoastrocytoma.** J Neurooncol 93:175-182. (2009)

- 23- SAWYER JR, THOMAS EL, ROLOSON GJ, CHADDUCK WM, BOOP FA: **Telomeric association evolving to ring chromosomes in a recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma.** *Cancer Genet Cytogenet* 60:152-157. (1992)
- 24- WEBER RG, HOISCHEN A, EHRLER M, ZIPPER P, KAULICH K, BLASCHKE B, et al: **frequent loss of chromosome 9, homozygous CDKN2A/p14(ARF)/CDKN2B deletion and low TSCq mRNA expression in pleomorphic xanthoastrocytomas.** *Oncogene* 26: 1088-1097. (2007)
- 25- KORSHUNOV A, WITT H, HIELSCHER T, BENNER A, REMKE M, RYZHOMA M, et al. **Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adult.** *J Clin Oncol.* 28(19):3182-90. (2010)
- 26- POPPLETON H, GILBERTSON RJ. **Stem cells of ependymoma.** *Br J Cancer.* 96(1):6-10. (2007)
- 27- BUCCIERO A., DE CARO M., DE STEFANO V., et al. **Pleomorphic xanthoastrocytoma: clinical, imaging and pathological features of four cases.** *Clin Neurol Neurosurg*; 99: 40-45. (1997)
- 28- TIEN R.D., CARDENAS C.A., RAJAGOPALAN S. **Pleomorphic xanthoastrocytoma of the brain: MR findings in six patients.** *AJR Am J Roentgenol*; 159: 1287-1290. (1992)
- 29- MACAULAY R.J., JAY V., HOFFMAN H.J., et al. **Increased mitotic activity as a negative prognostic indicator in pleomorphic xanthoastrocytoma.** Case report. *J Neurosurg* 79: 761-768. (1993)
- 30- METELLUS, P., GUYOTAT, J., CHINOT, O., et al. **Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients.** *Neuro Oncol.* 12 (9), 976–984. (2010)
- 31- SWANSON, E.L., AMDUR, R.J., MORRIS, C.G., et al. **Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: long-term results from a single institution.** *J Neurooncol* 102 (3), 451–457. (2011)
- 32- BUCCOLIERO, A.M., CASTIGLIONE, F., ROSSI DEGL'INNOCENTI, D., PAGLIERANI, M., MAIO, V., GHERI, C.F., et al. **O6-Methylguanine-DNA-methyltransferase in recurring anaplastic ependymomas: PCR and immunohistochemistry.** *J. Chemother.* 20 (2), 263–268. (2008)
- 33- WANI K, ARMSTRONG TS, VERA-BOLANOS E, RAGHUNATHAN A, ELISON D, GILBERTSON R, et al.; **Colaborative Ependymoma Research Network. A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma.** *Acta Neuropathol.* 123(5):727-38. (2012)
- 34- GATTA G, BOTTA L, ROSSI S, AARELEID T, BIELSKA-LASOTA M, CLAVEL J, et al. EURO CARE Working Group. **Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study.** *Lancet Oncol.* 15(1):35-47. (2014)

- 35- GAJJAR A, PACKER RJ, FOREMAN NK, COHEN K, HAAS-KOGAN D, MERCHANT TE; COG Brain Tumor Committee. **Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: central nervous system tumors.** *Pediatr Blood Cancer.* 60(6):1022-6 (2013)
- 36- EMESTUS RI, SCHRODER R, STIIZER H, KLUNG N. **Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymoma of childhood.** *Childs Nerv Syst.* 12(9):522-6. (1996)
- 37- ELLISON DW, KOCAK M, FIGARELLA-BRANGER D, FELICE G, CATHERINE G, PIETSCH T, et al. **Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts.** *J Negat Results Biomed.* 10:7. (2011)
- 38-MUZUMDAR DP, GOEL A. **Acoustic schwannoma and petroclival meningioma occurring as collision tumours: a case report.** *J Clin Neurosci* 11(2):207–10. (2004)
- 39-NAGASHIMA C, NAKASHIO K, FUJINO T. **Meningioma and astrocytoma adjacent in the brain.** *J Neurosurg;*20:995–9. (1963)
- 40-MAIURI F, CAPPABIANCA P, IACONETTA G, ESPOSITO F, MESSINA A. **Simultaneous presentation of meningiomas with other intracranial tumours.** *Br J Neurosurg.*19:368–75. (2005)
- 41- KOUTOUROUSIOU M, KONTOGEORGOS G, WESSELING P, GROTENHUIS AJ, SERETIS A. **Collision sellar lesions: experience eight cases and review of the literature.** *Pituitary.* 13:8-17. (2010)
- 42-ELIZABETH J, MENON G, NAIR S, RADHAKRISHNAN VV. **Mixed tumour of schwannoma and meningioma in a patient with neurofibromatosis-2 : a case report.** *Neurol India;* 49: 398-400. (2001)
- 43-STRONG AJ, SYMON L, MACGREGOR BJ, O'NEILL BP. **Coincidental meningioma and glioma. Report of two cases.** *J Neurosurg;*45:455–8. (1976)
- 44-SPALLONE A, SANTORO A, PALATINSKY E, GIUNTA F. **Intracranial meningiomas associated with glial tumours: a review based on 54 selected literature cases from the literature and 3 additional personal cases.** *Acta Neurochir (Wien)* 110:133–9. (1991)
- 45-PRAYSON RA, CHOWDHARY S, WOODHOUSE S, HANSON M, NAIR S. **Collision of a syncytial meningioma and malignant astrocytoma.** *Ann Diagn Pathol.* 6:44–8. (2002)
- 46-DRLICEK M, AICHHOLZER M, WURM G, BODENTEICH A, FISCHER J. **Collision tumour composed of glioblastoma and meningioma-a case report.** *Pathologe.* 25:402–5. (2004)

- 47-NESTLER U, SCHMIDINGER A, SCHULZ C, HUEGENS-PENZEL M, GAMERDINGER UA, KOEHLER A, et al. **Glioblastoma simultaneously present with meningioma– report of three cases.** Zentralbl Neurochir. 68:145–50. (2006)
- 48-MITSOS AP, KONSTANTINOUEA, FOTIS TG, LAFAZANOS SA, KONTO-GEORGOS G, GEORGAKOULIAS NV. **Sphenoid wing meningioma and glioblastoma multiforme in collision-case report and review of the literature.** Neurol Neu- rochir Pol. 43:479–83. (2009)
- 49-CHEN G, GAO X, LIAO Y, XU B. **A glioblastoma adjacent to a meningioma.** Br J Neurosurg. 24:718–9. (2010)
- 50-SUZUKI K, MOMOTA H, TONOOKA A, NOGUCHI H, YAMAMOTO K, WANIBUCHI M, et al. **Glioblastoma simultaneously present with adjacent meningioma: case report and review of the literature.** J Neurooncol. 99:147–53. (2010)
- 51-HAKAN T, ARMAGAN S , AKER FV, CELIK L: **Meningioma and glioblastoma adjacent in the brain.** Turk Neurosurg 8:57–60. (1998)
- 52-LEE EJ, CHANG CH, WANG LC, HUNG YC, CHEN HH: **Two primary brain tumors, meningioma and glioblastoma multiforme, in opposite hemispheres of the same patient.** J Clin Neurosci 9:589–591. (2002)
- 53-BUCCOLIERO AM, TADDEI GL, GALDARELLA A, MENNONNA P, AMMAN-NATIF, TADDEI A, MARIOTTI F: **Meningioma – primary brain lymphoma association, case report.** Neuropathology 24:336–340. (2004)
- 54-GODFRAID C, KACMARSKA JM, KOCAK M, DALTON J, WRIGHT KD, SAN-FORD RA, et al. **Distinct disease groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas.** Acta Neuropathol. 124(2):247-57. (2012)