

Posterior Fossa Ependimomalarında Güncel Tedavi Seçenekleri

Current Treatment Options in Posterior Fossa Ependymomas

Mehmet SELÇUKİ, Ahmet Şükrü UMUR

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

ÖZ

Ependimoma, tüm santral sinir sistemi tümörleri içinde çocuklarda 3. sıklıkta görülen yaygın tümördür. Ependimoma genellikle posterior fossada yerleşip ventriküllerin ependimal hücrelerinden kaynaklanır. Yazın dizisi 2008 - 2015 yılları arası PubMed.com adresi kullanılarak "ependymoma, new treatment, modalities, strategies" sözcükleri ile arama yapıldı. Ependimomaların tedavisinde en iyi seçenek cerrahi olarak total çıkarmak ve ardından radyoterapi uygulamaktır. Son zamanlarda nörofizyolojik monitörizasyon, haritalama uygulamaları tanımlanmıştır. Bu teknikler yararlı uygulamalardır ve bunların kullanımı sonucunda son yıllarda ependimoma cerrahisinde mortalite oranları azalmıştır. Son yıllarda stereotaktik radyoterapi yöntemleri de dahil birçok radyoterapi yöntemi ependimoma tedavisinde kullanılabilir hale gelmiştir. Teorik avantajları çevre kritik dokulara zarar vermeden tümör dokusuna yüksek doz ışınlama yapabilmeleridir. Ependimoma tedavisinde kemoterapinin rolü hâlâ kesin değildir. Yazın dizisinde kemoterapi seçenekleri sınırlıdır. Ayrıca biyolojik çalışmalar klinik araştırmalar için gereken hedeflerini tanımlamak için gereklidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Posterior fossa, Ependimoma, Tedavi

ABSTRACT

Ependymomas represent the third most common childhood central nervous system neoplasm. They are typically midline tumors originating from the ependymal cells of the cerebral ventricles and more commonly occur in the posterior fossa. Literature has been reviewed using PubMed between 2008 to 2015 with the following key words. Ependymoma, new treatment, modalities, strategies. Complete surgical resection followed by radiotherapy remains the best therapeutic option in ependymoma cases. The techniques for intraoperative monitoring and mapping have been used recently. They are valuable tools to be employed when resecting ependymomas and can result in a significant lessening in operative morbidity. Various forms of radiation therapy have been used for treatment of the ependymomas recently, including stereotactic radiosurgery methods. It offers the theoretical advantages of delivering a high dose of radiation to a small target, providing a maximum dose to the tumor while avoiding surrounding critical brain structures and previously irradiated tissue. The role of chemotherapy for intracranial ependymoma is still uncertain. Based on the current literature, chemotherapeutic options for patients are limited. Further biological studies are needed to identify targets that may be considered for clinical trials.

KEYWORDS: Posterior fossa, Ependymoma, Treatment



Yazışma adresi: Mehmet SELÇUKİ

E-posta: mselcuki@yahoo.com

■ GİRİŞ

Ependimoma neoplastik ependimal hücrelerden kaynaklanan ventriküllerin lateral duvarlarında veya spinal kandan orijin alan, çocuk ve gençlerde görülen, yavaş büyüyen tümördür. Çocuklarda posterior fossa tümörleri içinde %10 sıklığında, tüm beyin tümörleri içinde ise 3. sıklıkta görülür. Çoğunluğu patolojik olarak benign kabul edilmekle birlikte olguların çoğu bu nedenle hayatını kaybetmektedir. Yazın dizisinde henüz etkin bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte prognoz açısından ilk cerrahide özellikle total çıkarım hâlâ önemlidir (2,3,6,7,10,19,22-24,29,30).

Modern anestezi teknik ve ajanlarının gelişmesi, mikrocerrahi ve nöronavigasyon uygulamaları ile peroperatif nörofizyolojik monitörizasyon uygulamalarının yapılar hale gelmesi sonucunda son yıllarda peroperatif mortalite oranları azalmıştır (1,23,24,30).

Ependimomalar lokalize oldukları bölgenin anatomik ilişkileri ve invaziv karakterli olmaları nedeniyle mikrocerrahi ve diğer modern tetkikler kullanılsa da tam olarak çıkarılmaları mümkün olmayabilir bu nedenle cerrahiye ek olarak ışınlama metodları da tedavide kullanılmaktadır (23).

3 yaş altı çocuklarda radyoterapiden (her ne kadar yeni ışınlama teknikleri geliştirilmiş olsa da) yan etkileri nedeniyle kaçınılmaktadır. Primer ependimomalarda radyoterapi almadan önce veya radyoterapinin ertelenmesi amacıyla cerrahi sonrası kemoterapi uygulaması yapılabilir (27,30).

Ependimomalarda kemoterapide yeni tedavi metodları son yıllarda elde edilen veriler ışığında moleküller temellerinin anlaşılması ile gelişme aşamasındadır (4,7,30).

■ YÖNTEM

2010-2015 yılları arası PubMed.com adresi kullanılarak "ependymoma, new treatment, modalities, strategies" sözcükleri ile arama yapılarak Üniversitemizin üye olduğu veri tabanları kullanılarak ulaşılabılır olan yazın dizisi tarandı. Elde edilen yazın dizisi verileri gözden geçirilerek ependimoma tedavisinde mevcut yenilikler;

Posterior fossa ependimomalarında cerrahi tedavi seçenekleri, Posterior fossa ependimomalarında radyoterapi uygulaması, Posterior fossa ependimomalarında kemoterapi uygulaması, ana başlıkları altında değerlendirildi.

■ TARTIŞMA

Posterior fossa ependimomalarında cerrahi tedavi seçenekleri:

Posterior fossa ependimomalarında (PFE) tedavide en iyi seçenek cerrahi olarak kemoterapi ve radyoterapi öncesinde total olarak çıkarımdır. Beyin sapı ve kranial sinirlerin etkilenmesi durumunda ve özellikle lateral yayılım gösteren PFE da cerrahide en deneyimli cerrahlar için bile total çıkarmak mümkün olmayabilir. Cerrahide amaçlanan total olarak çıkarmak, histolojik tanıyı koymak ve varsa hidrosefaliyi tedavi etmektir (22-24).

Modern anestezi teknik ve ajanlarının gelişmesi (propofol, remifentanil vb), mikrocerrahi ve nöronavigasyon uygulamaları ile peroperatif nörofizyolojik monitörizasyon uygulamalarının yapılar hale gelmesi sonucunda son yıllarda peroperatif mortalite oranları %1-8 düzeylerine düşmüştür. Beyin sapı etkilenmesi durumunda mortalite hâlâ %10-30 olarak yazın dizisinde bildirilmektedir (1,23,24).

Gross total çıkarım sonrasında 5 yıllık hayatta kalım %80, subtotal çıkarımda ise %60, 10 yıllık sağ kalım gross total çıkarımda %21 düzeyindedir. PFE gross total çıkarım oranı 1990'larda %25-70 iken sonrasında bu oran %72 seviyelerine çıkmıştır (3,23,30).

İnfratentorial PFE IV. ventrikül yerleşimli ise total çıkarım oranı %100, IV. ventrikül orta ve yana yayılım gösterenlerde %86, lateral reses yerleşimlerinde ise %56 oranları literatürde bildirilmiştir (23).

Cerrahide dikkat edilmesi gereken noktalar; hava embolisinin önlenmesi amacıyla pozisyonun prone olması, pediatrik olgularda hızlı ve yoğun kan kaybından kaçınılması, manuplasyonda özellikle bradikardi, hipotansiyon ve kardiak aritmi riski nedeniyle vagus etkilenmesinin önlenmesi amacıyla beyin sapına dikkat edilmesidir (24). Pozisyon nedeniyle entübasyon tübünün kıvrılması önlenmelidir. PFE cerrahisinde ekstübasyon hemen yapılabilir iken bazı durumlarda birkaç saate yapılabilir (24).

Cerrahi öncesi pozisyon, insizyon ve kraniotominin planlanması için radyolojik incelemeler iyi değerlendirilmelidir. Cerrahi yaklaşımın seçilmesinde tümörün yerleşim yeri önemlidir. PFE çoğunlukla IV.ventrikül çatısında orta hatta yerleşimlidir. Eğer tümör sadece IV.ventrikül içinde ise orta hatta cilt insizyonu ve foramen magnumdan geçen kraniotomi çıkarım için yeterlidir. Tümör serebellopontin köşeye (CPA) doğru yayılmış ise ek olarak aynı taraf mastoide uzanan hokey sopası insizyonu ve retrosigmoide uzanan kraniotomi uygulanmalıdır. PFE cerrahisinde uygulanan yaklaşımlar;

a-Transserebellomedüller fissür yaklaşımı:

a-1, Extensif açılış (Aquaduktus): Tümör büyük ve aquaduktusun derinlerine doğru yayılım göstermiş ise uygulanır. Uvulotonsiller ve medullotonsiler alan her iki tarafta diske edilir, tonsil ve uvula süperolaterale doğru çekilir. Lateral reses posterior sınırı ile her iki taeniae rezeke edilir. Kalıcı serebellar ataksi ve geçici serebellar mutizm postoperatif dönemde bu açılıştta görülür.

a-2, Lateral duvar açılımı: Uvulotonsiller ve medullotonsiler alan hedef tarafta açılır. IV ventrikül lateral duvarı serebellar pedinküller ile oluşur. Bu yaklaşımda tonsil ve uvula inferolateral yüzeyi lezyon tarafında çekilerek iyi bir görüş sağlanır. Taenia lezyon tarafında kesilerek lateral resese giriş sağlanabilir.

a-3, Lateral reses açılımı: Eğer lezyon IV.ventrikül lateraline lokalize ise uygulanır. Foramen magnum lezyon tarafında serebellomedüller sisternin görülebilmesi için yeterli büyüklükte açılmalıdır. Sadece tonsil değil biventer lob da lezyon tarafında ekarte edilir (24).

Serebellopontin köşe (CPA) ependimomaları

Çocukluk çağında görülen serebellopontin köşe, PFE için nadir bir yerleşim alanıdır. Çocukluk çağı ve infantlarda hidrosefali oluşturuncaya kadar tanınmazlar. Foramen luscha içindeki ependimal hücrelerden köken alır, lateralde CPA içine, medyalde IV.ventrikül içine doğru büyürler. CPA içinde alt beyin sapı, kranial sinirler ile PICA ve baziler arteri etkilerler. Cerrahi ve radyoterapi ile kür şansı yüksektir.

Cerrahi Yöntem

Orta hat occiput-C2 arası işaretlenir (S) insizyon uygulanır. Bu insizyon orta hatta suboksipital kraniotomi, lateralde ise sigmoid sinüse ve yukarı doğru transvers sinüse uzanan kraniotomiye izin verir. Medial kondil 1/3 oranında rezeksiyon edilebilir. Servikale yayılan tümörlerde C1 laminektomi uygulanabilir. CPA ependimomaları 3 yaş altı hasta grubunda %51, 6 yaş üstü hasta grubunda ise %76 oranında görülür (22).

Cerrahide monitörizasyon ve fizyolojik haritalama:

Cerrahide monitörizasyon ve fizyolojik haritalama tekniği son yıllarda ependimoma cerrahisinde iyi tanımlanan ve çalışılan, operatif morbiditeyi azaltmak amacıyla kullanılan yararlı yöntemlerdir. İntraoperatif fizyolojik monitörizasyon son 10 yılda ependimoma cerrahisine girmiştir. Motor ve duysal yolların cerrahi sırasında kayıtlaması 1980'lerde başlar. Ependimoma cerrahisi esnasında direkt stimülasyon ile IV.ventrikül tabanı ve bağlantılı kritik noktaların haritalaması ilk olarak 1993 yılında Strauss tarafından tanımlanmıştır. Beyin sapı değerlendirilmesinde fasial sinir ve genioglossal kas aktivitesini uyarılmışlardır (1).

1998'lerden günümüze motor uyarılmış potansiyeller özellikle bulboavernöz refleks intramedüller cerrahide rutin olarak kullanılmaya başlamıştır. Son yıllarda fasial, faringeal ve dil kasları için motor uyarılmış potansiyellerin kullanılabilmesiyle ilgili yayınlar mevcuttur. PFE da IV.ventrikül içinde özellikle orta hatta ve obekste tümör beyinsapına yapışık ise VI., VII., VIII., IX. ve X.kranial sinir etkilenmesi oluşabilir. Monitörizasyonda kayıt elektrodları fasial, faringeal ve dil kaslarına yerleştirilir. Yine işitme için kulağa işitsel uyarı verilerek beyin sapı değerlendirilebilir. Motor uyarılmış potansiyel için elektrod her iki elde tenar kasa yerleştirilir. 3 yaş altında motor uyarılmış potansiyeller kortikospinal traktusun tam myelinize olmaması nedeniyle yararlı değildir. Tansiyon arterial ve kalp ritmi iyi gözlenmeli, 180 mm/Hg üzerinde tansiyon ve bradikardi X.kranial sinir incinmesini gösterir ki bu durumda cerrahi durdurulmalıdır (1).

Posterior fossa ependimomalarında radyoterapi uygulaması:

PFE yerleştikleri bölgenin anatomik ilişkileri ve invazif karakterli olmaları nedeniyle mikrocerrahi ve diğer modern tetkikler kullanılsa da tam olarak çıkarılmaları mümkün olmayabilir. Ayrıca ependimomalarda ekilim ile yayılma oranı klinik olarak %3 iken otopsi serilerinde %30 civarında bildirilmiştir (23).

1960-70'li yıllardan beri postoperatif radyoterapinin ependimomalarda yaşam süresini uzattığı kabul edilmiştir. Kullanılan

radyasyon dozu 45 Gy-56 Gy civarında değişmektedir. Son yıllarda klasik radyoterapiden başka birkaç radyoterapi tekniği tanımlanmıştır (23).

1999 da Merchant tarafından "conformal radiation (CR)" tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikte tümör dokusuna komşu normal dokuya radyasyon etkisinin azaltılması, daha az dozda ve etkili olarak esas tümör ya da rezidü dokuya ışın verilmesi amaçlanır. Teknik ile hedef volüm 1,0 cm derinlikte 0,5 cm margininde 59,4 Gy dozunda ışınlama uygulanır (3,14,23).

CR özel bilgisayar programı gerektirir. Radyolojik tetkiklerin son yıllarda gösterdiği ilerleme ile birlikte hastanın elde edilen bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemeleri çoklu olarak bir araya getirilerek radyoterapi planlaması yapılmaktadır. Özellikle PFE ve spinal kord ışınlamasının planlanmasında MRG ve BT görüntüleri bir arada değerlendirilir. MRG ile koklea, hipotalamo-hipofizer hat, optik kiazma ve temporal lob gibi kritik alanlar daha iyi gözlenerek ışınlama planlaması etkili yapılabilmektedir.

BT ile yapılan değerlendirmede en az 30 kesit ve 2 mm aralıklar ile alınması önerilmektedir.

Bu metodun kullanıldığı 153 hasta serisinde 7 yıllık sağ kalım oranı %69-81, 7 yıllık lokal kontrol oranı ise %87 olarak bildirilmiştir (14).

Metastatik ependimomalarda kraniospinal ışınlama dozu 36-39,6 Gy ile sınırlıdır. Ayrıca son zamanlarda gross total rezeksiyon yapılan 18 ay altı yaş grubunda 1,8 Gy/ gün dozu ile total 59,4 Gy ışınlama protokolleri de tanımlanmıştır. (14)

Stereotaktik radyocerrahi (SRS), aslında bir radyoterapi yöntemidir. Ependimomalarda rekürrens oranı yüksektir. Tekrar operasyon, ışınlama ve kemoterapi, rekürren tümörlerde tedavi seçenekleridir. SRS özellikle tekrarlayan lezyonlarda kullanılır. Avantajı küçük volümlere yüksek doz ışınlamaya olanak verirken etraftaki normal ve kritik anatomik yapıların korunmasını sağlamaktır (10,12).

SRS ile tedavi edilen hasta gruplarını yazın dizisinde 3 yıllık lokal kontrol oranları %40-68, 3 yıllık sağ kalım oranları ise %32-45 arasında bildirilmektedir. Fakat henüz çocuklar için geniş seriler mevcut değildir (10,12).

Fraksiyone radyoterapi (FRT); total ışınlama dozu iki gün arayla bölünerek uygulanır. Diğer stereotaktik metodlarla karşılaştırıldığında terapötik etki açısından farklılığı yoktur (26-28).

Proton beam terapi (PBT)'de fotonlar ışınlamada kullanılır. PBT özellikle çocuklarda çevre kritik dokulardan farklı olarak tümör dokusuna yüksek doz ışınlama yapılmasını sağlar. Ortalama yaşları 3.6 olan 17 hasta serisinde 55,8 Gy dozlarında gross total rezeksiyon sonrası PBT uygulamasının ardından 26 aylık takiplerde lokal kontrol oranı %86 ve sağ kalım oranı ise %89 olarak bildirilmiştir. Henüz geniş serilere ait veriler mevcut değildir (13,21,27).

Posterior fossa ependimomalarında kemoterapi uygulaması:

Üç yaş altı çocuklarda yan etkileri nedeniyle radyoterapiden

kaçınılmaktadır. Primer ependimomalarda radyoterapi almadan önce veya radyoterapinin ertelenmesi amacıyla cerrahi sonrası kemoterapi uygulaması yapılabilir. Üç yaş altı 25 olguluk hasta grubunda cerrahi sonrası rezidüel tümör saptanan hastalarda iki kez uygulanan kemoterapi (Vincristine, cyclophosphamide, cisplatin, etoposid) ardından cevap oranı %48 olarak bildirilmiştir (27).

Beş yaş üstü 73 hastalık olgu serisinde procarbazine, carboplatin, etoposid, cycloplatin, vincristine ve cyclophosphamide kombinasyonu 1,5 yıl boyunca yedi kez uygulandığında rezidüel tümör dokusunda dört yıllık sağ kalım radyoterapi olmaksızın %23 olarak bildirilmiştir (28).

Değişik kemoterapötik ajanların ve protokollerinin bulunması yanında yazımızın esas konusu son yıllarda gelişen incelemelere dayanarak ependimomalar ile ilgili moleküler temellere yönelik çalışmalar sonucu elde edilen verilere yönelik tedavi ajanları olacaktır.

Multipl drug resistan gen (MDR-1) hücre membranından p-glycoprotein salgılanmasını ve bu nedenle de kemoterapötik ajanların hücre içine girmesini engeller. Kalsiyum kanal blokerleri, cyclosporine ve tamoxifen bu proteini etkileyerek ependimomalarda kemoterapiye yardımcı olur (23).

O6-methyl-guanine DNA methyltransferase (O6-MT) ilaç rezistansına etkili diğer bir mekanizmadır. Ependimomalarda O6-MT ile ilgili bilgiler azdır. O6-MT üzerinde dacarbazine, streptozotocine, temozolamide ve procarbazine etkili ajanlardır (23).

ERBB yolağı; tirozin kinaz ailesi ERBB olarak bilinen transmembran reseptörü apoptozis ve hücre proliferasyonunda görevli moleküldür. Ependimomalarda ve diğer tümörlerde epidermal growth faktor (EGFR) veya ERBB1-2-4 subgruplarında anormallikler tespit edilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin G1 hücre siklusu fazında prelinik olarak apoptoza yol açtığı saptanmıştır. Aynı zamanda radyoterapi ile kombine edildiğinde sinerjik etki oluşturdıkları da gözlenmiştir. Gefitinib bu moleküllerden birisidir, etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte EFGR üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. Diğer bir molekül olan erlotinib beyin-omurilik sıvısına iyi geçmekte, oral olarak kullanılabilen ERBB1 ve ERBB2 üzerinden etki göstererek invivo, invitro vasküler endotelial growth factor (VEGF) üzerine etki etmektedir. Klinik olarak Faz I çalışmalarında çocuk hastalar tarafından iyi tolere edilebildiği gözlenmiştir. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri henüz geliştirilme aşamasında olan sorafenib ve sunitinib olup henüz hiçbirisi pediatrik yaş grubunda yoğun olarak çalışılmamıştır (7,9,17,27,28).

VEGF inhibitörü bevacizumab tümör vaskülaritesi üzerinden etki gösterir. Bevacizumab ve sitotoksik tedavi kombinasyonunda Faz III çalışmalarında progresyonsuz dönem ile sağ kalım süresinin uzatıldığı gösterilmiş olmasına karşın ependimomaların tedavisi ile ilgili çalışmalar henüz yetersizdir. VEGF hücre içi ikincil sinyal yolağı integrinlerdir. Cilentitide integrin inhibisyonu aracılığıyla anjiogenezini inhibe eder, rekürren ependimomalarda hastalığı kontrol edebildiği gösterilmiştir. VEGF reseptör inhibisyonu aracılığıyla tümör vaskülaritesini azaltan diğer bir ajan Semaxanib olup ependimoma tedavisi üzerinde çalışılmakta, ama henüz veriler yetersizdir (4,8,11,18,19,20).

Rapamycin (mTOR) inhibitörü olan everolimus için Faz I çalışmaları devam etmektedir (3).

Histon deasetilaz inhibitörü olan vorinostat ve Veliparib (ABT-888) poly ADP ribose polimeraz (PARP) inhibitörü olup pediatrik ependimomalarda yüksek PARP aktivitesi nedeniyle etkili olabilecek diğer ajanlardır. PARP aktivitesi aynı zamanda radyosensitizasyon göstergesidir (5,16,25,27).

Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) ve NOTCH sinyalini sağlayan Y-secretase son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı alt grup ependimomalarda gösterilmiştir ve gelecekte ependimoma tedavisinde hedef moleküller arasında yer alacaklardır (2,4,9,15,17,23).

Ependimomalarda yeni tedavi metodları moleküller temellerinin anlaşılması ile sağlanacaktır. Çocuklarda farklı stem cell kaynaklı ependimomaların farklı moleküler özellikler içermesi nedeniyle moleküler hedef tedavileri bireysel olarak şekillenebilir (4).

■ KAYNAKLAR

1. Abbott R: The use of physiological mapping and monitoring during surgery for ependymomas. *Childs Nerv Syst* 25(10):1241-1247, 2009
2. Andreiuolo F, Ferreira C, Puget S, Grill J: Current and evolving knowledge of prognostic factors for pediatric ependymomas. *Future Oncol* 9(2):183-191, 2013
3. Bobola MS, Jankowski PP, Gross ME, Schwartz J, Finn LS, Blank A, Ellenbogen RG, Silber JR: Apurinic/aprimidinic endonuclease is inversely associated with response to radiotherapy in pediatric ependymoma. *Int J Cancer* 129(10):2370-2379, 2011
4. Bouffet E, Capra M, Bartels U: Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood. *Childs Nerv Syst* 25(10):1293-1301, 2009
5. Gajjar A, Pfister SM, Taylor MD, Gilbertson RJ: Molecular insights into pediatric brain tumors have the potential to transform therapy. *Clin Cancer Res* 20(22):5630-5640, 2014
6. Godfraind C: Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst* 25(10):1185-1193, 2009
7. Guan S, Shen R, Lafortune T, Tiao N, Houghton P, Yung WK, Koul D: Establishment and characterization of clinically relevant models of ependymoma: A true challenge for targeted therapy. *Neuro Oncol* 13(7):748-758,2011
8. Gururangan S, Fangusaro J, Young Poussaint T, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Vajapeyam S, Gajjar A, Goldman S, Friedman HS, Packer RJ, Boyett JM, Kun LE, McLendon R: Lack of efficacy of bevacizumab + irinotecan in cases of pediatric recurrent ependymoma-A Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 14(11):1404-1412,2012
9. Hadjipanayis CG, Van Meir EG. Brain cancer propagating cells: Biology, genetics and targeted therapies. *Trends Mol Med* 15(11):519-530,2009
10. Hoffman LM, Plimpton SR, Foreman NK, Stence NV, Hankinson TC, Handler MH, Hemenway MS, Vibhakar R, Liu AK: Fractionated stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma in children. *J Neurooncol* 116(1):107-111,2014

11. Karajannis M, Allen JC, Newcomb EW: Treatment of pediatric brain tumors. *J Cell Physiol* 217(3):584-589, 2008
12. Krieger MD, McComb JG: The role of stereotactic radiotherapy in the management of ependymomas. *Childs Nerv Syst* 25(10):1269-1273, 2009
13. MacDonald SM, Yock TI: Proton beam therapy following resection for childhood ependymoma. *Childs Nerv Syst* 26(3):285-291, 2010
14. Merchant TE: Three-dimensional conformal radiation therapy for ependymoma. *Childs Nerv Syst* 25(10):1261-1268, 2009
15. Mack SC, Taylor MD: The genetic and epigenetic basis of ependymoma. *Childs Nerv Syst* 25(10):1195-1201, 2009
16. Milde T, Kleber S, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Koch P, Kopp HG, Jugold M, Deubzer HE, Oehme I, Lodrini M, Gröne HJ, Benner A, Brüstle O, Gilbertson RJ, von Deimling A, Kulozik AE, Pfister SM, Martin-Villalba A, Witt O: A novel human high-risk ependymoma stem cell model reveals the differentiation-inducing potential of the histone deacetylase inhibitor Vorinostat. *Acta Neuropathol* 122(5):637-650, 2011
17. Moreno L, Bautista FJ, Zacharoulis S: Outcome of teenagers and young adults with ependymoma: The Royal Marsden experience. *Childs Nerv Syst* 25(9):1047-1052, 2009
18. Mueller S, Chang S: Pediatric brain tumors: Current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics* 6(3):570-586, 2009
19. Rajappa P, Krass J, Riina HA, Boockvar JA, Greenfield JP: Superselective basilar artery infusion of bevacizumab and cetuximab for multiply recurrent pediatric ependymoma. *Interv Neuroradiol* 17(4):459-465, 2011
20. Robison NJ, Campigotto F, Chi SN, Manley PE, Turner CD, Zimmerman MA, Chordas CA, Wergler AM, Allen JC, Goldman S, Rubin JB, Isakoff MS, Pan WJ, Khatib ZA, Comito MA, Bendel AE, Pietrantonio JB, Kondrat L, Hubbs SM, Neuberg DS, Kieran MW: A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 61(4):636-642, 2014
21. Rombi B, Vennarini S, Vinante L, Ravanelli D, Amichetti M: Proton radiotherapy for pediatric tumors: Review of first clinical results. *Ital J Pediatr* 40(1):74, 2014
22. Sanford RA, Merchant TE, Zwienerberg-Lee M, Kun LE, Boop FA: Advances in surgical techniques for resection of childhood cerebellopontine angle ependymomas are key to survival. *Childs Nerv Syst* 25(10):1229-1240, 2009
23. Shim KW, Kim DS, Choi JU: The history of ependymoma management. *Childs Nerv Syst* 25(10):1167-1183, 2009
24. Shimoji K, Miyajima M, Karagiozov K, Yatomi K, Matsushima T, Arai H: Surgical considerations in fourth ventricular ependymoma with the transcerebellomedullary fissure approach in focus. *Childs Nerv Syst* 25(10):1221-1228, 2009
25. Su JM, Thompson P, Adesina A, Li XN, Kilburn L, Onar-Thomas A, Kocak M, Chyla B, McKeegan E, Warren KE, Goldman S, Pollack IF, Fouladi M, Chen A, Giranda V, Boyett J, Kun L, Blaney SM: A phase I trial of veliparib (ABT-888) and temozolomide in children with recurrent CNS tumors: A pediatric brain tumor consortium report. *Neuro Oncol* 16(12):1661-1668, 2014
26. Weber DC, Zilli T, Do HP, Nouet P, Gummy Pause F, Pica A: Intensity modulated radiation therapy or stereotactic fractionated radiotherapy for infratentorial ependymoma in children: A multicentric study. *J Neurooncol* 102(2):295-300, 2011
27. Wright KD, Gajjar A: Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr Treat Options Oncol* 13(4):465-477, 2012
28. Wright KD, Gajjar A: New chemotherapy strategies and biological agents in the treatment of childhood ependymoma. *Childs Nerv Syst* 25(10):1275-1282, 2009
29. Yeung JT, Hamilton RL, Okada H, Jakacki RI, Pollack IF: Increased expression of tumor - associated antigens in pediatric and adult ependymomas: Implication for vaccinotherapy. *J Neurooncol* 111(2):103-111, 2013
30. Zacharoulis S, Ashley S, Moreno L, Gentet JC, Massimino M, Frappaz D: Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: A multi-institutional retrospective analysis. *Childs Nerv Syst* 26(7):905-911, 2010