

Sekundární glioblastom mozečku u dítěte dříve léčeného pro meduloblastom

doc. MUDr. Eva Brichtová, Ph.D.

Neurochirurgické oddělení, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN a LF MU Brno

Meduloblastom a multiformní glioblastom představují zcela odlišné typy mozkových tumorů v parametrech věku pacientů a lokalizace výskytu. Sekundární glioblastom představuje nejčastější radioterapií indukovaný solidní tumor. Prognóza těchto sekundárních malignit je navzdory agresivní multimodální terapii stále velmi nepříznivá. Autorka prezentuje kazuistiku šestnáctiletého chlapce, u kterého vznikl sekundární glioblastom zadní jámy lební za 6 let po kombinované léčbě pro meduloblastom v téže lokalizaci. Uvádí klinické projevy, patologické a cytogenetické nálezy a léčebné možnosti.

Klíčová slova: meduloblastom, multiformní glioblastom, radioterapie, sekundární malignita, radioterapií indukovaný gliom.

Secondary cerebellar glioblastoma in a child previously treated for medulloblastoma

Medulloblastoma and glioblastoma multiforme are completely different types of brain tumors in the parameters of the patients' age and location of occurrence. Secondary glioblastoma is the most common solid tumor induced by radiotherapy. The prognosis of these secondary malignancies despite aggressive multimodal therapy is still very bleak. The author presents a case report of sixteen-year-old boy suffering from posterior cranial fossa secondary glioblastoma 6 years after combined treatment for medulloblastoma in the same location. Features of clinical manifestations, pathological and cytogenetic findings and treatment options are presented.

Key words: medulloblastoma, glioblastoma multiforme, radiotherapy, secondary malignancy, radiotherapy induced glioma.

Pediatr. pro Praxi 2011; 12(1): 36–38

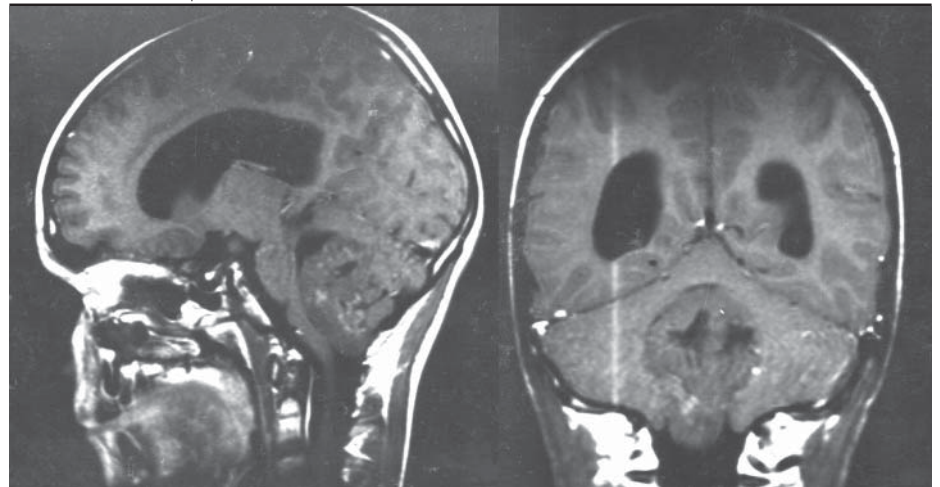
Úvod

Meduloblastom a multiformní glioblastom představují zcela odlišné typy mozkových tumorů v parametrech věku pacientů a lokalizace výskytu. Incidence radioterapií indukovaných tumorů mozku je udávána kolem 1 % (1). Sekundární maligní gliom je spolu se sarkomem nejčastějším sekundárním tumorem po proběhlé radioterapii. Tyto tumory se většinou vyskytují v prvních deseti letech po radioterapii, ale riziko jejich vzniku trvá po 20 let (2). V posledních letech je zaznamenáván zvýšený výskyt sekundárních malignit, což je zřejmě dáno dostupností intenzivnější léčby a větším počtem přežívajících pacientů (3). Prognóza dětských pacientů s radioterapií indukovaným glioblastomem je velmi závažná. Chemoterapie (4) ani stereotaktická radioterapie (5) nepřinášá dostatečný léčebný efekt a významněji nepřispívají k delšímu přežívání pacientů.

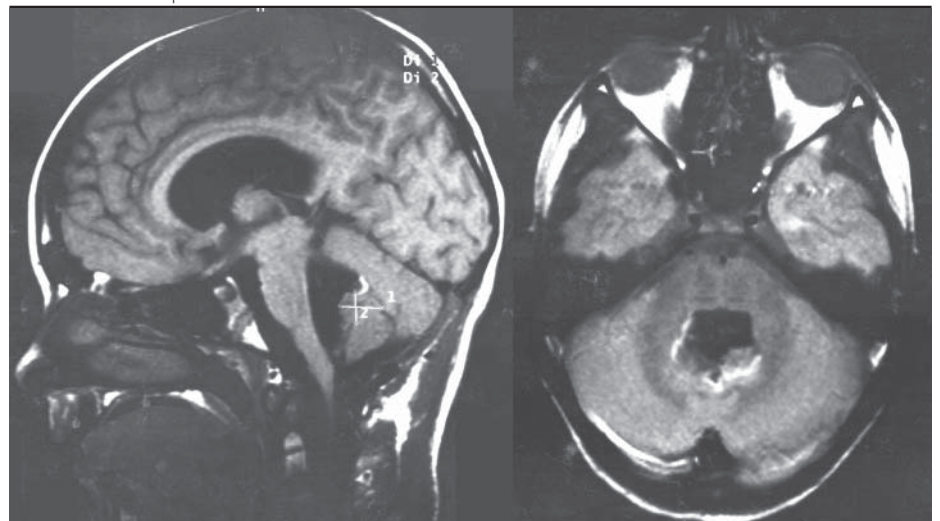
Kazuistika

U chlapce bez předchozích zdravotních obtíží byl v 10 letech věku pro opakované zvracení, bolesti hlavy a redukci váhy o 4 kg během 2 měsíců a následný rozvoj diplopie diagnostikován klasický meduloblastom mozečku v oblasti IV. komory mozkové (obrázek 1A). Pacient podstoupil neurochirurgickou operaci a subtotální resekci tumoru, pooperační MRI vyšetření prokázalo drobné reziduum (obrázek 1B). Následovala onkologická léčba dle protokolu

Obrázek 1A. Předoperační MRI nález meduloblastomu mozečku



Obrázek 1B. Pooperační MRI nález s reziduem tumoru



SJMB 96: ozáření kraniospinální osy dávkou 23,4 Gy, boost (zmenšené pole) na zadní jámu lební včetně rezidua do 55,8 Gy s konkomitantním podáváním vinkristinu. Kontrolní MRI vyšetření po skončení radioterapie prokázalo 1. kompletní remisi. Následovala sekvenční 4 bloků submyeloablativní chemoterapie s podporou autologních progenitorů krvetvorby (kumulativní dávky cytostatik: cyklofosamid 16 g/m², cisplatina 360 mg/m²).

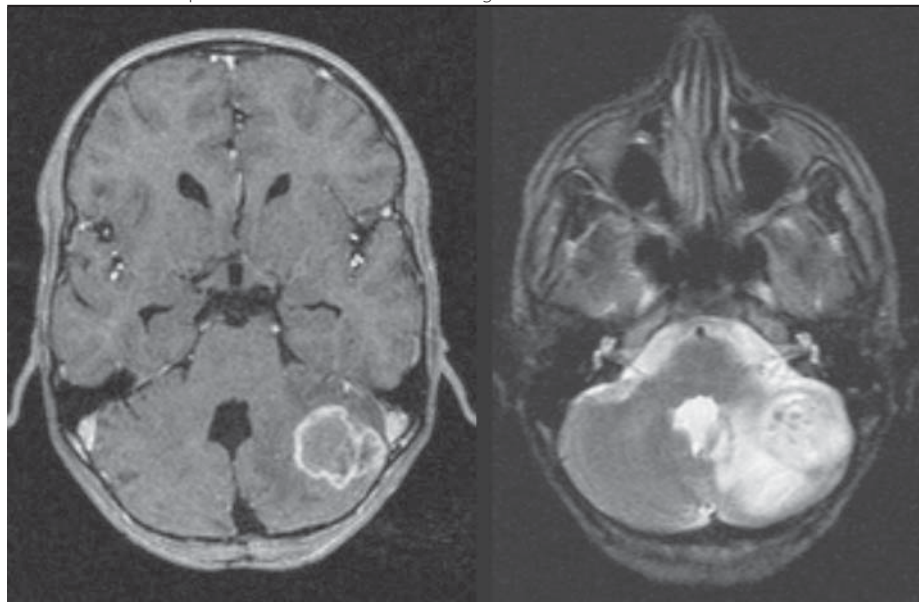
Šest let od operace meduloblastomu se na kontrolním MRI vyšetření mozku u chlapce bez klinických příznaků zobrazilo patologické ložisko v levé mozečkové hemisféře, tedy v oblasti cílené maximální dávky dříve aplikované radioterapie (obrázek 2A). Byla indikována neurochirurgická intervence a provedena radikální exstirpace tumoru. Pooperační MRI vyšetření mozku s odstupem 48 hodin od výkonu neprokázalo makroskopické reziduum tumoru (obrázek 2B). Definitivní histologické vyšetření stanovilo diagnózu glioblastoma multiforme. Tumor byl rozsáhle nekrotický, bohatě vaskularizován, tvořený jaderně výrazně nepravidelnými, převážně hyperchromními buňkami polymorfních tvarů (obrázek 3). Imunohistochemická vyšetření vykazovala pozitivní gliální fibrilární acidický protein (GFAP) a negativní synaptofizin a neuron specifickou enolázu (NSE). Expres genu p53 (protein) byla imunohistochemicky negativní, tedy nešlo o malignizaci LGG, ale o sekundární, nejpravděpodobněji radioterapií indukovaný glioblastom. Vyšetření nádorové tkáně komparativní genomickou hybridizací prokázalo celkem 14 genetických abnormalit, z toho 3 zisky a 11 ztrát. Doplnující cytogenetické vyšetření průhovááním a G-bandingem potvrdilo přítomnost amplifikace 12q (obrázek 4).

Následně byla zahájena adjuvantní kombinovaná léčba orálním temozolomidem v kombinaci s orálním etoposidem celkem v 5 sériích. Kontrolní MRI vyšetření mozku s odstupem 5 měsíců po operaci glioblastomu ještě potvrdovalo trvání remise. Asi za měsíc poté se rozvinula paréza pravého lícního nervu a aktuální MRI vyšetření zobrazilo rozsáhlou, inoperabilní recidivu tumoru v oblasti zadní jámy lební s infiltrací mozkového kmene. Následovala rychlá deteriorace klinického stavu a za 14 dní pacient zemřel (přežití bez relapsu RFS 7 měsíců).

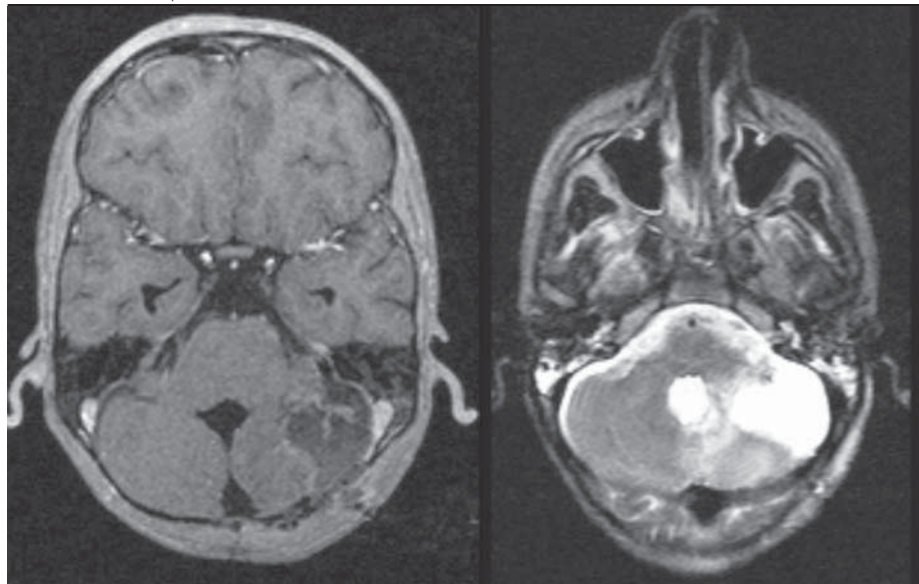
Diskuze

Za rizikové faktory vývoje gliomu jako sekundární malignity jsou obecně považovány nízký věk pacienta v době radioterapie a její dáv-

Obrázek 2A. Předoperační MRI nález sekundárního glioblastomu



Obrázek 2B. Pooperační MRI nález bez rezidua tumoru



ka (3, 6). Sekundární malignity nejčastěji vznikají v intervalu 7 až 10 let po radioterapii (2). Kritéria pro vznik poradiačních tumorů zahrnují:

1. výskyt sekundární malignity v místě ozáření při léčbě primárního tumoru
2. dlouhou dobu mezi radioterapií a výskytem sekundárního tumoru (několik let)
3. histologickou odlišnost primárního a sekundárního tumoru
4. vzácný výskyt sekundárních tumorů u pacientů, kteří nebyli léčeni radioterapií
5. absenci známé genetické predispozice k sekundárním malignitám (7)

Porovnání histopatologických nálezů primárních a radioterapií indukovaných glioblastomů vykazuje mnohé odlišnosti. Meduloblastom je

vysocebuněčný kulatobuněčný tumor s kulatými až oválnými hyperchromními jádry a buňky jsou chudé na cytoplazmu. Imunohistochemicky vykazují pozitivitu NSE a synaptofyzinu, GFAP je zpravidla negativní. Glioblastom je naopak tvořen silně polymorfními buňkami s hyperchromními jádry a vysokou mitotickou aktivitou. Často je přítomna geografická nekróza s palisádováním astrocytů. Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) není zpravidla u sekundárních glioblastomů detekován.

Vzhledem k extrémně nepříznivé prognóze jsou pacienti s radioterapií indukovaným gliomem vhodnými kandidáty pro experimentální terapii. V současnosti probíhají klinické studie s preparáty zvyšujícími prostupnost hematoencefalické bariéry, radiosenzibilizujícími léčivy,

antiangienními preparáty a různými formami imunoterapie (2, 8).

Závěr

Kazuistika dokumentuje výskyt dvou odlišných mozkových tumorů (rozdílných histologicky a imunohistochemicky, s odlišnými genetickými alteracemi) u téhož dětského pacienta. Na základě provedených vyšetření lze sekundární malignitu považovat za radioterapií indukovaný gliom.

Pacienti s anamnézou radioterapie v dětském věku musí být dlouhodobě dispenzarizováni včetně zobrazovacích metod také pro existující riziko rozvoje sekundární malignity v ozářeném terénu.

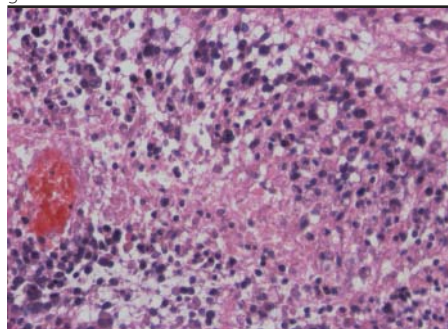
Vzhledem k velmi nepříznivé prognóze pacientů se sekundární malignitou je extrémní snaha vyvinout nové léčebné strategie bez potřeby radioterapie, které sníží rizika genotoxického účinku a potencionálně indukci sekundární malignity.

Práce byla z části podpořena grantem IGA NS 9873-3.

Literatura

1. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J* 1992; 304: 1343–1346.

Obrázek 3. Histologický obraz multiformního glioblastomu



2. Romeike BF, Kim YJ, Steudel WJ, Graf N. Diffuse high grade gliomas as second malignant neoplasms after radiochemotherapy for pediatric malignancies. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 185–193.

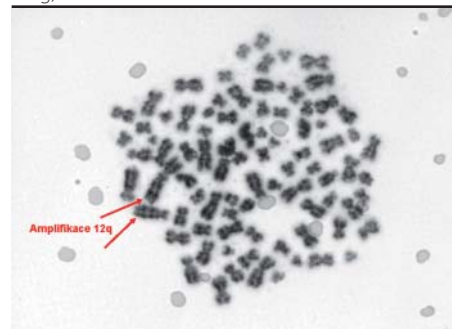
3. Peterson KM, Shao CH, McCarter R, et al. An Analysis of SEER Data of Increasing Risk of Secondary Malignant Neoplasm Among Long-Term Survivors of Childhood Brain Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 83–88.

4. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, et al. A pilot study of high dose thiopeta and episode with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2495–2503.

5. Hodgson DS, Goumnerova LC, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929–935.

6. Meadows AT, Fenton J. Follow-up care of patients at risk for the development of second malignant neoplasm. In: Schwarz C, et al. *Survivors of childhood cancer*. St. Louis: Mosby 1994: 319–327.

Obrázek 4. Amplifikace 12q (pruhování, G-banding)



7. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1998; 82: 8–34.

8. Sterba J, Valík D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie* 2006; 29(7): 308–313.

Článek přijat redakcí: 21. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2011

doc. MUDr. Eva Brichtová, Ph.D.

Neurochirurgické oddělení,
Klinika dětské chirurgie, ortopedie
a traumatologie FN a LF MU Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
brichtovae@seznam.cz