

RADIOTERAPIÍ INDUKOVANÝ GLIOBLASTOM U DÍTĚTE LÉČENÉHO PRO MEDULOBLASTOM MOZEČKU (KASUISTIKA A PŘEHLED LITERATURY)

RADIOTHERAPY INDUCED GLIOBLASTOMA IN A CHILD PREVIOUSLY TREATED FOR CEREBELLAR MEDULLOBLASTOMA (CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE)

PAVELKA Z.¹, BRICHTOVÁ E.², KŘEN L.³, SKOTÁKOVÁ J.⁴, OLTOVÁ A.⁵, ŠLAMPA P.⁶, ZITTERBART K.¹, ŠTĚRBA J.¹

¹ KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE LF MU BRNO A FN BRNO

² KLINIKA DĚTSKÉ CHIRURGIE, ORTOPEDIE A TRAUMATOLOGIE LF MU A FN BRNO

³ PATOLOGICKO ANATOMICKÝ ÚSTAV LF MU A FN BRNO

⁴ KLINIKA DĚTSKÉ RADIOLOGIE LF MU A FN BRNO

⁵ ODDĚLENÍ LÉKAŘSKÉ GENETIKY FN BRNO

⁶ KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU V BRNĚ

Souhrn

Maligní gliomy představují nejčastější radioterapií indukovaný („sekundární“) solidní tumor. Jejich prognóza zůstává navzdory agresivní multimodální terapii krajně nepříznivá. Presentujeme kazuistiku 16-ti letého chlapce, který vyvinul glioblastom šest let po kombinované léčbě pro medulloblastom. Diskutujeme klinické projevy, patologické a cytogenetické nálezy, stejně jako léčebné možnosti.

Klíčová slova: radioterapie, sekundární malignita, radioterapií indukovaný gliom, prognóza

Summary

Malignant gliomas represent the most frequent radiotherapy induced („secondary“) solid tumor. Their prognosis remains extremely poor despite of aggressive multimodal treatment. We present a case report of a 16 years old boy who developed cerebellar glioblastoma six years following the combined treatment for medulloblastoma. Clinical history, pathological and cytogenetic findings of the case are discussed along with treatment possibilities.

Key words: radiotherapy, second malignancy, radiotherapy induced glioma, prognosis

Úvod

Celková incidence sekundárních malignit pro všechny děti bez rozdílu primární diagnózy je udávána mezi 8 a 12 % ve 20 letech po primární malignitě (1). Mezi známé etiologické faktory se počítá léčba ionizujícím zářením, chemoterapie alkylačními činidly a epipodophylotoxiny (2). Incidence sekundárních malignit v poslední době narůstá, což je dáváno do souvislosti s větší intenzitou léčby a s nárůstem počtu přežívajících (3).

Specifickou kapitolu pak představují druhotné nádory CNS vzniklé po léčbě předchozí malignity nervového systému v dětství. Prognosticky krajně nepříznivé jsou zejména sekundární maligní gliomy (SMG), které představují nejčastější malignitu po léčbě ionizujícím zářením na oblast CNS (4). Terminologicky je třeba odlišovat sekundární glioblastom po předchozí onkologické léčbě od stejného termínu popisujícího glioblastom vzniklý postupnou anaplastickou progresí z původně nízkostupňového gliomu. Nádor, který je následkem předchozí léčby zářením, je lepší označovat

jako radioterapií indukovaný gliom (RIG). V literatuře se však běžněji používá právě označení sekundární gliom či glioblastom.

Prognóza dětí s RIG je obecně špatná. Konvenční chemoterapie neprokázala dostatečnou efektivitu (5), novější přístupy založené na vysoce-dávkované (MAT) chemoterapii (6) či stereotaktické radioterapii (7) také nevedou k významnějšímu dlouhodobému přežití pacientů. Kurativní radioterapie je zpravidla nemožná. Existuje tedy snaha najít nová účinná cytostatika do kombinací, mezi nové léčebné trendy patří anti-angiogenní terapie (8), či například vakcinace dendritickými buňkami (9). Žádné z těchto metod však nepřekročily dosud fáze 2-3 klinických studií a jejich potenciální přínos čeká na komplexní zhodnocení.

Kazuistika

U chlapce bez anamnestické genetické zátěže byl v roce 2000 diagnostikován klasický medulloblastom mozečku. Byla provedena subtotální resekce s ponechaným residuem

velikosti plochy $< 1,5 \text{ cm}^2$ v zadní jámě potvrzeným pooperační MRI. Diseminace procesu byla vyloučena (negativní MRI míchy a negativní cytologie likvoru). Ze známých biologických markerů meduloblastomu jsme tehdy vyšetřili z parafinových řezů status onkogenů MYCC, MYCN (negativní), klasická cytogenetika se nezdařila. Spektrum laboratorních vyšetření bylo omezeno nedostupností nativní tkáně – chlapec byl operován mimo specializované dětské onkologické centrum. Onemocnění bylo na základě kombinace klinických a rentgenologických znaků klasifikováno jako meduloblastom standardního rizika, Changoovo stádium T3aM0. Proběhla terapie dle protokolu SJMB 96 (rameno pro standardní riziko): ozáření kraniospinální osy dávkou 23,4 Gy, boost na zadní jámu včetně residua do 55,8 Gy s konkomitantním vinkristinem. Přesvětření po skončení radioterapie dokumentovalo 1. kompletní remisi. Následovala sekvence 4 bloků submyeloablativní chemoterapie s podporou autologních progenitorů krvetvorby (kumulativní dávky cytostatik: cyklofosfamid 16 g/m^2 , cisplatina 360 mg/m^2) (10). Chlapec byl dále sledován a setrval v dlouhodobé 1. kompletní remisi.

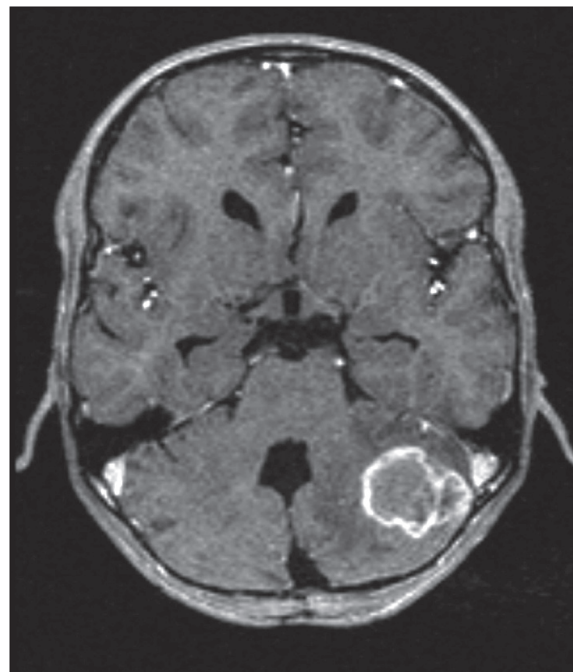
V listopadu 2006 (27. 11. 06) je při pravidelné MRI kontrole u jinak bezpříznakového chlapce prokázáno patologické ložisko v levé mozečkové hemisféře. Ložisko je velikosti cca $30 \times 27 \text{ mm}$, v T1 zobrazení s nehomogenními hyperdenzitami, postkontrastně výrazněji opacifikuje lem na periferii až prstencovitěho charakteru zejména v tzv. FLASH zobrazení (obrázek 1). Je přítomen kolaterální edém. Dne 11. 12. 2006 je provedena „radikální“ exstirpace tumoru. Pooperační MRI z 13. 12. 2006 (tedy 48 hodin po výkonu) je bez přítomnosti makroskopického residua tumoru. Definitivní histologie potvrzuje glioblastoma multiforme. Tumor je rozsáhle nekrotický, bohatě vaskularisován, tvořený jaderně výrazně nepravidelnými vesměs hyperchromními buňkami polymorfních tvarů, až monstrózními. Imunohistochemický profil je dokumentován tabulkou 1 a obrázky 2 – 3. Nádorová tkáň byla podrobena cytogenetickému a molekulárně cytogenetickému vyšetření. Vyšetření nádorové tkáně komparativní genomickou hybridizací (CGH) prokázalo vysoký počet genetických abnormalit (celkem 14), z toho 3 zisky a 11 ztrát (obrázek 4). Doplnující cytogenetické vyšetření (pruhování, G-banding) potvrdilo přítomnost amplifikace 12q (obrázek 5).

Tabulka 1: Imunohistochemický profil nádoru

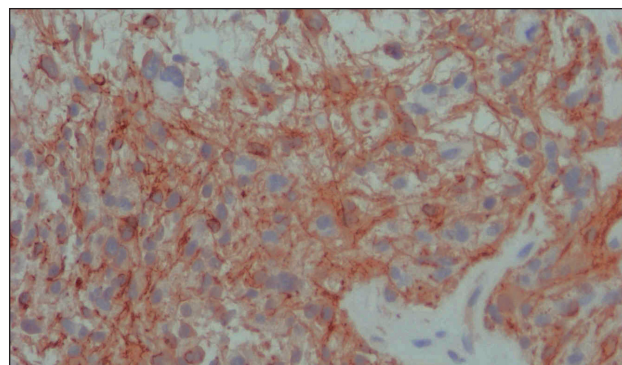
diagnóza	GBM
GFAP	+
EGFR (HER-1)	-
NSE	-
Synaptofysin	-
Ki67 (%)	42
p53	-

Operací pacient dosáhl rentgenologické remise glioblastomu, ovšem další léčebné možnosti u takto předléčeného dítěte byly značně omezené pro předchozí terapii v roce 2000 a poradiační etiologii. Zahájili jsme adjuvantní kombinovanou léčbu orálním temozolomidem ($200 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ 1- den 5 až 28 dní) v kombinaci s orálním etoposidem ($50 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ 1-den 21 série) (11, 12). Celkem bylo podáno 5 takových sérií. Kontrolní MRI v dubnu 2007 ještě potvrzuje trvání remise. Avšak

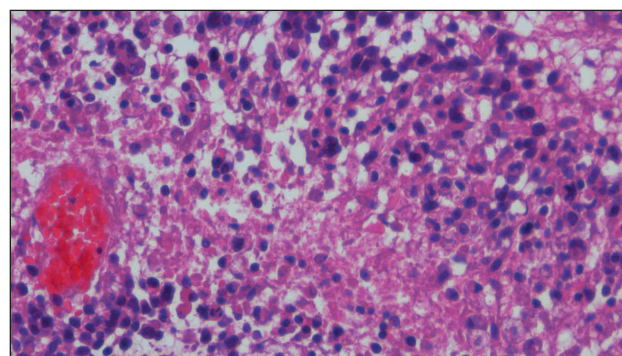
dne 27. 6. 2007 se pacient dostavuje s krátkou anamnézou obtíží ve smyslu paresy pravého nervus facialis. MRI vyšetření prokazuje rozsáhlou inoperabilní recidivu tumoru v zadní jámě s infiltrací kmene. Dochází k rychlému zhoršování stavu a dne 12. 7. 2007 dítě zmirá na progresi (Přežití bez relapsu = RFS 7 měsíců).



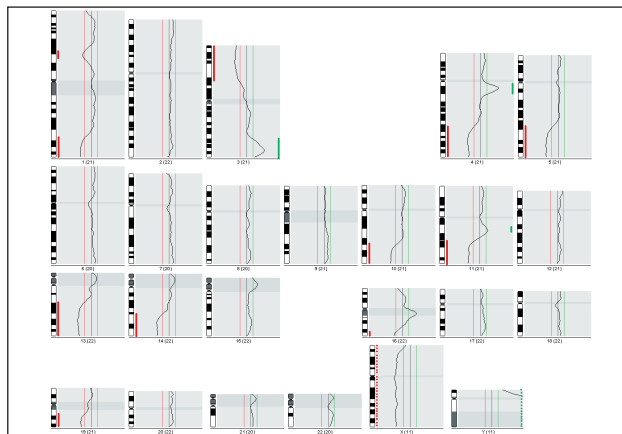
Obrázek 1: MRI mozku, FLASH, vyšetření po kontrastu



Obrázek 2: Pozitivní gliální fibrilární acidický protein (GFAP), zvětšení 200 x



Obrázek 3: Hematoxylin-Eosin, geografická nekróza s palisádováním astrocytů, zvětšení 200 x



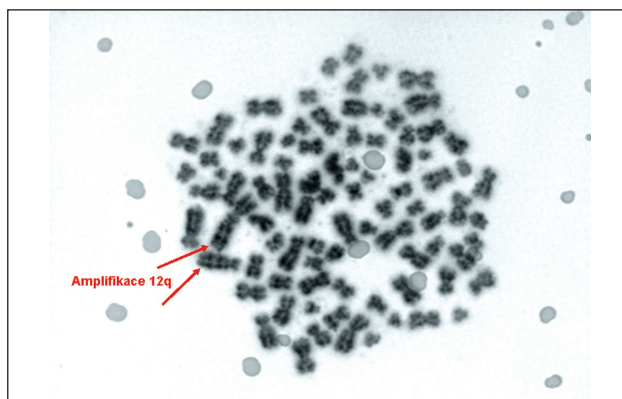
Výsledek

CGH: rev ish enh (3q26.1-qter,4q12-q13,11q13)
rev ish dim (1p22-p31,1q32-qter,3p14-pter,4q28-qter,5q23-qter,10q24-qter,11q22-qter,13q21-qter,14q24-qter,16q24-qter,19q13.1-qter)

Počet genetických abnormalit: Zisky: 3 Ztráty: 11 Celkem: 14
zisk genetického materiálu: 3q26.1-qter,4q12-q13,11q13

ztráta genetického materiálu: 1p22-p31,1q32-qter,3p14-pter,4q28-qter,5q23-qter,10q24-qter,11q22-qter,13q21-qter,14q24-qter,16q24-qter,19q13.1-qter

Obrázek 4: molekulárně-cytogenetický profil tumoru (CGH)



Obrázek 5: amplifikace 12q (pruhování, G-banding)

Diskuse

Sekundární maligní gliomy (SMG) představují mimo sarkomy nejčastější sekundární malignitu po léčbě radioterapií. Riziko vývoje gliomu jako sekundární malignity mohou ovlivňovat různé faktory. Za klasické jsou považovány mladý věk v době radioterapie a její dávka (1, 3). Většina gliomů jako sekundárních malignit se vyvíjí v první dekádě po radioterapii, ale nebezpečí narůstá následujících 20 let (13). Dalšími možnými etiologickými faktory jsou alkylační cytostatika (v našem případě vysoké dávky cyklofosfamidu) a genetické vlivy (13). Tato kazuistika popisuje GBM s latencí 6 let od radioterapie pro předchozí diagnózu meduloblastomu, literární přehledy uvádějí nejčastěji interval 7 – 10 let (13, 14). U dětí a adolescentů je udáván rovnoměrný výskyt SMG supra a infratentoriálně, podmínkou je lokalizace v ozařovaném poli (1, 3). Porovnání histopatologických nálezů u primárních a radioterapií indukovaných GBM přináší několik zjištění: Sekundární GBM často obsahuje malé nediferencované

buňky, vzácně jsou přítomny gemistocyty, je vyšší frekvence atypických mitóz, nižší celularita, frekventní mikrocystické a myxoidní změny (13). Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), který je obvykle exprimován u primárních GBM dospělých, není zpravidla detekován u sekundárních GBM. Situace kolem exprese p53 u SMG, respektive literární data zaměřená na tuto problematiku jsou nekonsistentní (15).

V našem případě nebyla overexprese p53 při imunohistochemickém vyšetření prokázána. Molekulárně - cytogenetické vyšetření detekovalo řadu genetických abnormalit ve smyslu ztráty genetického materiálu. Konkrétní význam a možné negativní ovlivnění prognózy je spojeno se ztrátou funkce tumorsupresorových genů na příslušných lokusech: del 10q23-24 (tumor – supresorový gen PTEN), del 13q (tumor-supresorový gen RB1), del 19q. Amplifikace 12q je považována za důležitý negativní prognostický faktor, vazbou na lokus genu p53 vede k poruše jeho funkce. Literárně je také popsána asociace s amplifikací onkogenů GLI, SAS a CDK4 a GLI1 (15, 16). Lokalizace v mozečku a tedy v místě podané nejvyšší dávky kurativní radioterapie v roce 2000 (boost na zadní jámu do 55,8Gy), stejně jako pravděpodobná poiradiační etiologie tumoru, vylučovaly opětovné ozaření nervového systému kurativní dávkou. Dále jsme tedy zvažovali formu adjuvantní chemoterapie. Temozolomid (TMZ) jako novější cytostatikum demonstroval svoji efektivitu u studií dospělých pacientů s HGG a v pediatrické studii fáze II s refrakterními či relabujícími HGG, stejně jako příznivý toxický profil (11, 17). U dospělých pacientů s glioblastomy je tak dnes základním cytostatikem v adjuvantní léčbě, bohužel tato terapie je paliativní a pouze prodlužuje interval do progresu či recidivy (17). Na základě těchto výsledků byla nicméně formulována rozsáhlá multicentrická studie americké Children's Oncology Group pro děti s nově dignostikovanými maligními gliomy (sled: lokální RT a konkomitanti metronomicky dávkovalý TMZ, následně blokovaný TMZ) uzavřená nedávno (18). Počáteční optimismus opadl, dosažené výsledky se neliší od těch, které poskytuje historická studie z 90. let kombinací vinkristinu, carmustinu, prednisonu (5). Jedinou „výhodou“ tak zůstává příznivý toxický profil, ambulantní léčba a vysoká cena preparátu. Dalším možným cytostatikem s již historicky známou efektivitou u nádorů CNS obecně a malou toxicitou je etoposid, je-li například podáván orálně v dávce 50mg/m² po dobu tří týdnů (11). Kombinace temozolomidu a VP16 byla studována u dospělých pacientů s rekurentními maligními gliomy (HGG), studie definovaly maximální tolerovanou dávku, ověřily obecně dobrou toleranci a prokázaly efektivitu u části pacientů (11). První informace o malých souborech dětských pacientů s refrakterními HGG včetně sekundárních nádorů po léčbě ionizujícím zářením v dětském věku léčných kombinací orálního temozolomidu s etoposidem byly publikovány také nedávno (12).

Jinou zvažovanou alternativu pro terapii našeho pacienta představoval přístup založený na vysoké dávkové intenzitě chemoterapie. Benefit takových režimů u maligních gliomů (včetně MAT) nebyl dosud jednoznačně prokázán (6). V současnosti například probíhá studie Children's Oncology Group pro děti s recidivou maligního gliomu a minimální residuální nemocí po reoperaci randomizující 1 blok myeloablativní versus 3 bloky submyeloablativní chemoterapie (18). Výsledky nejsou dosud k dispozici.

Co je jisté, je značná toxicita takových režimů, zejména u silně předlčených pacientů. Po zvážení všech faktorů jsme se rozhodli pro léčbu výše uvedenou kombinací orálního etoposidu a temozolomidu, nicméně trvání remise bylo pouze krátkodobé. Vzhledem k extrémně špatné prognóze jsou pacienti s radioterapií indukovanými gliomy ideálními kandidáty pro nové postupy. Recentně tak proběhla či probíhá řada klinických studií fáze I nebo II s novými preparáty. Jsou to látky zvyšující propustnost hematoencefalické bariéry (IL-13 a pseudomonádový exotoxin A, gliadel a O6-benzylguanin), radiosenzibilizující léky (gadolinium texafyrin) (13), malé molekuly inhibující specifické cíle (imatinib, gefitinib, tipifarnib) (20), anti-angiogenní preparáty (8), imunoterapie (vakcinace dendritickými buňkami) (9) apod.

Závěr

Přes známou kauzální vazbu mezi expozicí ionizujícím zářením a vznikem sekundární malignity není pro konkrétního jedince míra rizika jejího vývoje známa a nejsou k dispozici žádná profylaktická opatření. Pacienti s anamnézou léčby zářením v dětském věku by tedy měli být dlouhodobě sledováni i s ohledem na existující riziko rozvoje druhotné malignity v ozářeném terénu. Vzhledem k tristní prognóze RIG je kromě maximálně radikální a přitom šetrné resekce třeba individuálně zvažovat možnosti adjuvantní radioterapie a chemoterapie. Tyto pacienti jsou vhodnými kandidáty pro experimentální terapii.

Práce byla z části podpořena grantem IGA NR 9125-4

Literatura

1. 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: 319-27.
2. Pizzo PA, Poplack DG (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fifth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia/Baltimore/New York/London/Buenos Aires/ Hong Kong/Sydney/Tokyo, 2006.
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; 47:83-8.
4. Carret AS, Tabori U, Crooks B, et al. Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition: a study of the Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium. *Radiother Oncol* 2006; 81(1): 33-8.
5. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. A randomized phase III trial in childhood high grade astrocytomas comparing vincristine, CCNU, and prednisolone with „eight-drugs-in one day“ regimen: A report of the Children's Cancer Group Trial CCG-945. *J Clin Oncol* 1995; 13: 112-23.
6. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, et al. A pilot study of high dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2495-503.
7. Hodgson DS, Goumnerova LC, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the management of paediatric brain tumors. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 50: 929-35.
8. Sterba J, Valik 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 Jul; 29(7): 308-13.
9. De Vleeschouwer S, Rapp M, Sorg RV, et al. Dendritic cell vaccination in patients with malignant gliomas: current status and future directions. 2006 Nov; 59(5): 988-99.
10. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: Results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2696-704.
11. Korones DN, Benita-Weiss M, Coyle TE, et al. A phase II study of temozolomide and oral VP-16 for adults with recurrent malignant glioma. *Proc ASCO* 2003; 22: 447a.
12. Korones DN, Smith A, Forman N, Bouffet E. Temozolomide and Oral VP-16 for Children and Young Adults With Recurrent or Treatment-Induced Malignant Gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 37-41.
13. Romeike BF, Kim YJ, Steudel WI, Graf N. Diffuse high grade gliomas as second malignant neoplasms after radio-chemotherapy for pediatric malignancies. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 185-93.
14. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 431-6.
15. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002; 346: 420 - 27.
16. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon, IARC Press 2000; 123-48.
17. Lashford LS, Thiesse P, Juvet A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: A United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4684-91.
18. www.childrensoncologygroup.org/members/protocols/brain_tumors.
19. Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 28-32.
20. Packer RJ, Reddy A. New treatments in pediatric brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 377-89.

Korespondenční adresa:
MUDr. Zdeněk Pavelka
Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU Brno, Černopolní 9, 625 00 Brno
zpavelka@fnbrno.cz

Došlo / Submitted: 15. 8. 2007
Přijato / Accepted: 6. 12. 2007

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.