

Pacientka s atypickým neurocytmem – kazuistika

Patient with Atypical Neurocytoma – Case Report

Vrána D.^{1,2}, Cwiertka K.¹, Lukešová L.¹, Kalita O.³, Ehrmann J.⁴, Buřval S.⁵, Koranda P.⁶

¹ Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

² Oddělení toxikogenomiky, Centrum toxikologie a zdravotní bezpečnosti, SZÚ Praha

³ Neurochirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav klinické a molekulární patologie LF UP v Olomouci

⁵ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁶ Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Neurocytom představuje vzácný nádor centrálního nervového systému, zpravidla pomalu rostoucí a s všeobecně dobrou prognózou, a to až již s adjuvantní radioterapií, nebo bez ní. **Případ:** Naše kazuistika prezentuje 25letou pacientku s náhle vzniklou slabostí a pádem. Provedeno akutní CT mozku, kde popsán nádor mozku ve třetí mozkové komoře šířící se do obou postranních komor. Pacientka podstoupila chirurgickou parciální resekci následovanou makroskopicky radikální resekci bez adjuvantní radioterapie a pacientka byla dále dispenzarizována pravidelnými MRI a klinickými vyšetřeními. S odstupem 36 měsíců po provedené iniciální resekci byla popsána na magnetické rezonanci progresse onemocnění a pacientka podstoupila radioterapii s dobrou tolerancí. V současné době je pacientka 12 měsíců po ukončení radioterapie se stabilním nálezem na magnetické rezonanci a stejně tak stabilním klinickým nálezem. **Závěr:** Zásadním problémem v léčbě neurocytomy je načasování provedení radioterapie. Z publikovaných dat je zřejmé, že adjuvantní radioterapie zvyšuje lokální kontrolu onemocnění, nicméně tento benefit musí být pečlivě uvážěn proti riziku možných pozdních nežádoucích účinků radioterapie s ohledem na dlouhodobé přežívání pacientů.

Klíčová slova

neurocytom – radioterapie – proliferací index – nádory mozku

Summary

Background: Neurocytoma represents a rare tumor of the central nervous system usually slowly growing and generally with good prognosis after surgical resection with or without adjuvant radiotherapy. **Case:** A 25-year-old woman presented with sudden fainting. During the initial workup, brain CT was completed with finding of tumor inside the third ventricle spreading into both lateral ventricles. The patient underwent partial surgical resection followed by radical gross resection, no adjuvant radiotherapy was indicated during the initial treatment and the patient was followed up with regular brain MRIs and clinical examinations. Thirty-six months after the initial resection, there was progression on MRI and radiotherapy was recommended. At this moment, patient is 12 months after radiotherapy with stable disease on MRI and with good stable performance status. **Conclusion:** One of the greatest problems in the management of neurocytoma is the timing of adjuvant radiotherapy. From published data, it is clear that adjuvant radiotherapy increases local control; however, this has to be considered carefully against the possible risks from late side effects of radiotherapy considering long-time survival of the patients.

Key words

neurocytoma – radiotherapy – proliferative index – brain tumors

Podíl prvního a druhého autora na publikaci byl shodný.

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.



MUDr. David Vrána, Ph.D.
Onkologická klinika LF UP
a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: davvrana@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 7. 5. 2013

Přijato/Accepted: 4. 6. 2013

Úvod

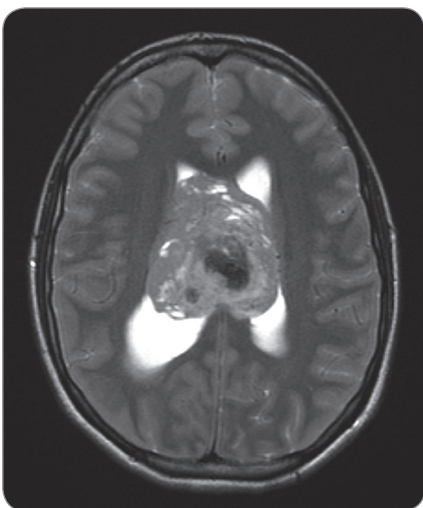
Neurocytom, který byl poprvé popsán v roce 1982 [1], představuje vzácné nádorové onemocnění centrálního nervového systému a tvoří pouze asi 0,25–0,5 % všech nádorů mozku s maximální incidencí ve 20.–40. roce věku s přibližně stejným zastoupením mužů a žen [2]. V roce 2009 bylo v České republice diagnostikováno 880 nových zhoubných nádorů CNS, to znamená, že v tomto počtu může být < 5 pacientů s neurocytome [3]. Nádor se většinou prezentuje symptomy souvisejícími se zvýšeným nitrolebním tlakem (bolestmi hlavy, poruchami vizu, nauzeou, zvracením), méně často paresteziemi a vertigem. Avšak může být i zcela náhodným nálezem během CT či MRI vyšetření mozku indikovaného z jiného důvodu. Nejčastějším místem výskytu jsou postranní komory. Tumory bývají uloženy centrálně. Jejich původ je neuronální, zřejmě v kmenových buňkách, které se nacházejí v okolí mozkových komor a které si zachovávají svoji mitotickou aktivitu v průběhu celého života [4]. Na rozdíl od ostatních peri/intraventriculárně uložených nádorů však exprimují III-tubulin, N-CAM (neural cell adhesion molecule), neuron-specifickou enolázu a synaptophysin. Většina neurocytomů je v současnosti považována za benigní, nicméně existují i atypické varianty, které tvoří méně než 20 % všech neurocytomů a zahrnují přítomnost

nekróz, buněčného pleomorfizmu, proliferace endotelií a jsou spojeny s horším klinickým výsledkem. Existují studie, které poukazují na fakt, že proliferací index MIB-1/Ki-67 (MIB-1 labeling index) by mohl být použit jako samostatný prognostický marker pro plánování adjuvantní radioterapie a je vhodnějším prognostickým faktorem než histopatologická charakteristika nádoru (jako anaplastický, hůře diferencovaný atd.). Nádory s proliferací indexem 2 % a méně vykazují v retrospektivních studiích nižší riziko relapsu v porovnání s MIB-1/Ki-67 3 % a více. Jiné prognostické faktory jako věk pacienta se zatím neukázaly užitečné. V současnosti neexistují doporučení pro tyto rizikové neurocytomy, nicméně follow-up pacientů s atypickými neurocytomy s vyšším proliferací indexem musí být přísnější v porovnání s typickými variantami. Nález na zobrazovacích metodách není specifický pro neurocytom a diferenciální diagnostika je dosti široká (ependymom, oligodendrogliom). Nicméně pomoci nám může nižší věk pacienta a lokalizace nádoru centrálně a peri/intraventriculárně.

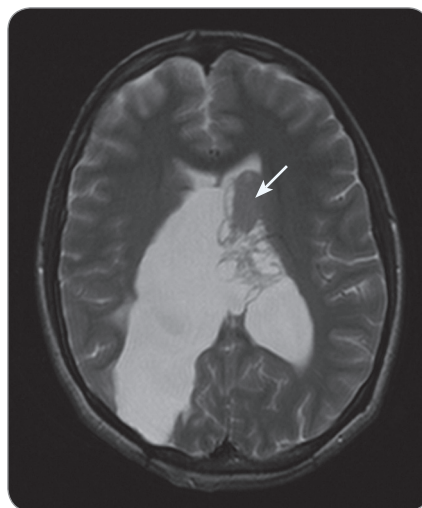
Popis případu

Naše kazuistika prezentuje 25letou pacientku s anamnézou náhle vzniklé slabosti s pádem a úderem do hlavy. Dle akutně provedeného CT vyšetření popsán rozsáhlý tumor ve střední čáře

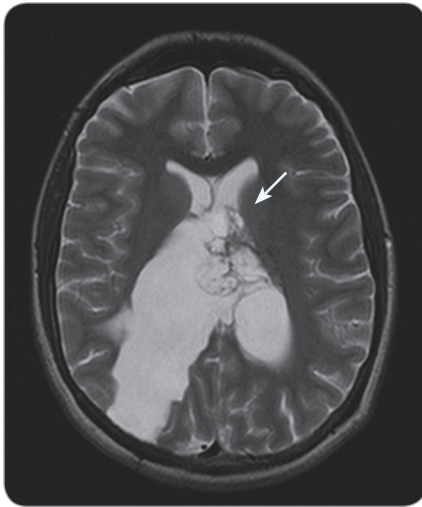
třetí komory. Nález byl potvrzen MRI vyšetřením, které popisuje tumor velikosti 6 × 5,4 × 3,1 cm v oblasti obou postranních komor, šířící se do třetí komory (obr. 1). Pacientka měla v čase diagnózy Karnofského index 70 %, bez přítomnosti závažných interních komorbidit. Biopsie potvrdila nález centrálního neurocytomu grade II bez přítomnosti nekróz, proliferací aktivita Ki-67 byla 9 %. Byla provedena kraniotomie okcipitálně vpravo a parciální extirpace nádoru následovaná ve druhé době radikalizujícím chirurgickým výkonem. Pooperační vyšetření MRI popisuje suspektní reziduum velikosti 14 × 7 × 6 mm. Pooperační radioterapie nebyla indikována a pacientka byla následně pouze dispenzarizována s pravidelnými kontrolami magnetickou rezonancí mozku v intervalu šesti měsíců. Po 36 měsících od chirurgické resekce tumoru došlo na kontrolní magnetické rezonanci k progresi tumoru, bylo doplněno kontrolní vyšetření s odstupem tří měsíců s nálezem další mírné progresy (obr. 2). Na přechodu frontálního rohu a těla levé postranní komory byl popsán útvar kapkovitého tvaru velikosti 25 × 12 × 25 mm. Stav byl hodnocen jako progresy onemocnění. U pacientky byla indikována záchranná radioterapie. Byla zvažována možnost stereotaktické radiochirurgie na gama noži. Tato nakonec nebyla indikována, proto byla použita technika 3-D konformní radioterapie s dávkou 54 Gy v denní frakcionaci 2 Gy, technika čtyř polí s použitím energie 18MeV, lineárního urychlovače Elekta Synergy. S ohledem na původní rozsah nádoru bylo pro upřesnění cílového objemu doplněno vyšetření PET/CT s 18F-FLT, které potvrzuje pouze zvýšenou aktivitu v popisovaném kapkovitém útvaru. Plán byl připraven v plánovacím systému XiO. Pacientka léčbu tolerovala bez větších obtíží. Občasné bolesti hlavy dobře reagovaly na běžná analgetika. Po skončení radioterapie jsme pokračovali v dispenzarizaci. S odstupem šesti a 12 měsíců po skončení radioterapie bylo provedeno kontrolní vyšetření mozku magnetickou rezonancí s nálezem stacionární velikosti cystické i solidní složky nádoru po šesti měsících a mírnou regresí tumoru po 12 měsí-



Obr. 1. Nález na iniciální magnetické rezonanci mozku.



Obr. 2. Recidiva onemocnění.



Obr. 3. Stabilizace onemocnění 12 měsíců od ukončení radioterapie.

cích. Nález na magnetické rezonanci po 12 měsících hodnotíme jako regresí tumoru, zejména jeho solidní složky (obr. 3). Při klinickém vyšetření pacientka udává lehce zvýšenou únavu, hůře spí, objektivně stacionární Karnofského index 70 % v průběhu celé léčby.

Diskuze

V současné době neexistuje jasné doporučení stran léčby ať již typického, či atypického neurocytomu. Dle publikovaných dat se zdá být optimální radikální chirurgická resekce, která u neurocytomu přináší nejlepší dlouhodobé výsledky. V případě atypického neurocytomu nebo pooperační přítomnosti rezidua je vhodná adjuvantní radioterapie. Ta zlepšuje přežití bez progresu, ale nemá vliv na celkové přežití [5]. V případě kompletně resekováného tumoru s nízkou proliferací pod 3 % se zdá optimálním řešením pouze dispen-

zarizace. V případě kompletní resekce tumoru s MIB-1/Ki-67 3 % a více je vhodné zvážit adjuvantní radioterapii. V případě subtotální resekce je možná adjuvantní radioterapie, a to ať již formou stereotaktické radiochirurgie, nebo konvenční radioterapie. Schild et al popsali 100% kontrolu onemocnění v pěti letech u pacientů s postoperační radioterapií ve srovnání s 50% kontrolou u pacientů bez radioterapie ($p < 0,02$). Optimální dávka radioterapie pro radiochirurgii se zdá být 30 Gy a pro 3-D konformní radioterapii 40–54 Gy [6–9]. Jinou možností u nekompletně resekováných tumorů zůstává pečlivá dispenzarizace s indikací radioterapie až v případě progresu onemocnění. Celkové přežití je shodné v obou případech, tedy ať již s okamžitou radioterapií, či radioterapií až v případě recidivy nádoru. Nicméně s ohledem na skutečnost, že po 10 letech relabuje asi 30 % pacientů, znamená okamžitá radioterapie, že 70 % pacientů ozařujeme zbytečně se všemi možnými dlouhodobými vedlejšími účinky radioterapie s nutností uvážení dlouhodobého přežívání těchto pacientů. Chemoterapie zůstává jako možnost volby (PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin) [10,11] v případě recidivy onemocnění po předchozí radioterapii s nemožností reiradiace, nicméně zkušenosti s jejím použitím jsou v současnosti minimální, stejně jako s možností myeloablativní chemoterapie s následnou autologní transplantací [12], která byla zkoušena u dětských pacientů.

Závěr

Neurocytom patří mezi vzácná nádorová onemocnění centrálního nervového systému. Ve většině případů se chová be-

nigně a klinicky se projevuje zejména bolestí hlavy. Obvyklým postupem je chirurgická resekce s eventuální adjuvantní radioterapií, jejíž indikaci je však nutné pečlivě uvážit s ohledem na dlouhodobé přežívání pacientů a možnost výskytu pozdních vedlejších účinků radioterapie. Vzhledem k raritnosti onemocnění existuje málo dat podložených většími soubory léčených pacientů.

Literatura

- Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F et al. Central neurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 1982; 56(2): 151–156.
- Hassoun J, Söylemezoglu F, Gambarelli D et al. Central neurocytoma: a synopsis of clinical and histological features. *Brain Pathol* 1993; 3(3): 297–306.
- Uzis.cz [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Novotvary 2009 ČR. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/book/export/html/5007>.
- Sim FJ, Keyoung HM, Goldman JE et al. Neurocytoma is a tumor of adult neuronal progenitor cells. *J Neurosci* 2006; 26(48): 12544–12555.
- Rades D, Fehlauer F, Schild S et al. Treatment for central neurocytoma: a meta-analysis based on the data of 358 patients. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(4): 213–218.
- Rades D, Schild SE, Ikezaki K et al. Defining the optimal dose of radiation after incomplete resection of central neurocytomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(2): 373–377.
- Nakagawa K, Aoki Y, Sakata K et al. Radiation therapy of well-differentiated neuroblastoma and central neurocytoma. *Cancer* 1993; 72(4): 1350–1355.
- Kulkarni V, Rajshekhar V, Haran RP et al. Long-term outcome in patients with central neurocytoma following stereotactic biopsy and radiation therapy. *Br J Neurosci* 2002; 16(2): 126–132.
- Rades D, Schild SE. Is 50 Gy sufficient to achieve long-term local control after incomplete resection of typical neurocytomas? *Strahlenther Onkol* 2006; 182(7): 415–418.
- von Koch CS, Schmidt MH, Uyehara-Lock JH et al. The role of PCV chemotherapy in the treatment of central neurocytoma: Illustration of a case and review of the literature. *Surg Neurol* 2003; 60(6): 560–565.
- Kala M, Cwiertka K, Hajduch M. Nové trendy v chemoterapii nádorů mozku – léčba dle histologických diagnóz. *Klin Onkol* 2000; 13(4): 107–111.
- Buchbinder D, Danielpour M, Yong WH et al. Treatment of atypical central neurocytoma in a child with high dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *J Neurooncol* 2010; 97(3): 429–437.