

Germinální nádory CNS – 2 kazuistiky

Běla Malinová

Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Germinální nádory CNS (centrální nervový systém) jsou vzácně se vyskytující malignity dětského věku, adolescentů a mladých dospělých. V úvodu je uvedena charakteristika těchto nádorů, jejich histologické typy, principy léčby a prognóza. Ve dvou ne zcela typických kazuistikách je popsán klinický nálezn, diagnostický a léčebný postup a poléčebný průběh mladého pacienta s čistým germinomem a pacientky se sekrečním dysgerminomem CNS.

Klíčová slova: germinální nádory CNS, sekreční, nesekreční, chemoterapie, radioterapie.

Intracranial germ cell tumours - 2 cases

Intracranial germ cell tumours are rare malignancies of childhood, adolescence and young adults. The tumour characteristics, histology types, principles of treatment and their prognosis are described in the introduction. In two not quite typical cases, clinical finding, diagnostic and therapeutic procedure, and result of treatment of a young patient with pure germinoma and of a young girl with CNS dysgerminoma are described. The cases confirm a high radio- and chemosensitivity of intracranial germ cell tumours.

Key words: intracranial germ cell tumours, secretory, undeclared, chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Germinální nádory CNS jsou vzácné malignity CNS, které se vyskytují převážně v dětském věku a u mladých dospělých. U dětí představují 2–4 % nádorů CNS. Známe několik histologických typů těchto malignit: čisté germinomy, které tvoří 60–70 % těchto nádorů, „maligní“ germinální nádory, kam patří embryonální karcinomy, choriokarcinomy a nádory ze žlutého váčku (tvoří 15–20 %) a teratomy, které mohou být benigní, nezralé či maligní, a které tvoří 15–20 % germinálních nádorů. Jako maligní teratomy hodnotíme ty, které obsahují kromě struktury benigního teratomu příměs jednoho či více typů maligních germinálních buněk.

Čisté germinomy, jejichž součástí může být příměs zralého teratomu, jsou charakterizovány negativními hodnotami β HCG (beta choriogonotropin) či AFP (alfafetoprotein) v mozkomíšním moku či v séru. Mají dobrou prognózu, jsou vysoce chemo- a radiosenzitivní. Proto jejich léčba může být méně agresivní. 5leté přežití

bez progresu po kombinované terapii dosahuje 98 %.

Maligní germinomy (synonyma: dysgerminomy, nongerminomy CNS) mají prognózu výrazně horší, 5leté přežití bývá 30–50 %, po kombinované terapii přežití bez události (event free survival) dosahuje 67 %. Dysgerminomy CNS jsou charakterizovány zvýšenými hladinami β HCG či AFP v likvoru či séru.

Germinální nádory jsou typické středočárové expanze CNS, vyskytují se obvykle ve III. komoře v oblasti šišinky nebo supraselárně v oblasti infundibula hypofýzy. Mohou také vznikat subependymálně v okolí 3. komory, v bazálních gangliích či v thalamu. Méně často diseminují mozkomíšním mokem po CNS.

Terapie germinálních nádorů je komplexní, tyto nádory jsou většinou chirurgicky obtížně přístupné. Pokud je chirurgický výkon velmi rizikový, měla by být provedena alespoň biopsie k histologickému vyšetření. U dysgerminomů CNS, u nichž nedojde k regresi po indukční

chemoterapii, je indikována resekce rezidua. Germinální nádory, zejména čisté germinomy, jsou značně radio- a chemosenzitivní. Samotná radioterapie vede k vyléčení čistých germinomů v 90 % případů, u dysgerminomů je 5letá kontrola onemocnění dosažena u 30–50 % pacientů. Ozařovaný objem závisí na rozsahu onemocnění a na tom, zda je aplikována radioterapie aplikována samostatně či v kombinaci s chemoterapií. Pacienti, u nichž je zjištěna diseminace v páteřním kanálu nebo ti, kteří odmítnou či nejsou schopni podání chemoterapie, jsou indikováni k ozaření kraniospinální osy s cíleným dozářením oblasti primárního nádoru. Zařazení chemoterapie do léčebného schématu umožňuje snížit dávku záření a zmenšit ozařovaný objem, a tak redukovat pozdní komplikace radioterapie a i zlepšit léčebné výsledky. Radikální terapii představuje kombinace cytostatické terapie a léčby zářením, ozařovaný objem pak představuje v 1. fázi komorový systém a v 2. fázi oblast primárního nádoru.

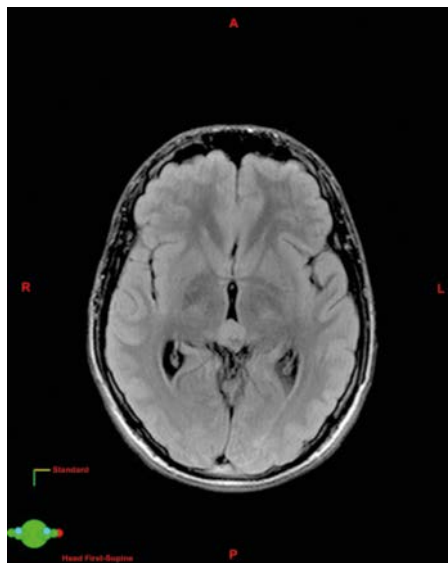
Kazuistika 1

U mladého muže, ročník 1987, studenta VOŠ, v anamnéze v dětství léčeného pro poruchu imunity, jinak zdravého, se objevily bolesti hlavy se zvracením. Bylo provedeno CT (počítačová tomografie) a následně MRI (magnetická rezonance) mozku, kde byl zjištěn obstrukční hydrocefalus způsobený expanzí v oblasti šišinky (obr. 1). V 11/2008 pacient podstoupil na neurochirurgii Nemocnice Na Homolce radikální resekci nádoru. Histologicky byl zjištěn smíšený germinální nádor (germinom s proliferační aktivitou Ki67 60–70% + zralý teratom s proliferační Ki67 1–2 %). Po výkonu byl pacient předán na naši kliniku. V rámci vstupního došetření nebyla zjištěna elevace hladin β HCG či AFP ani likvoru ani v séru. Bylo provedeno CT mediastina, břicha, malé pánve, sonografie varlat – všechna vyšetření byla s negativním nálezem. Diagnóza byla uzavřena jako nesekreční germinom CNS. Byla indikována kombinovaná onkologická léčba podle protokolu SIOP CNS GCT 96 pro diagnózu a léčbu dětí, adolescentů a mladých dospělých s germinálními nádory CNS. Byly aplikovány 2 cykly chemoterapie karboplatina/etoposide – ifosamid/etoposide a následně byl pacient cíleně ozářen na pineální oblast dávkou 40 Gy po 1,6 Gy denně. Léčba byla ukončena v září 2009 v kompletní remisi. Pacient byl dále sledován v pravidelných intervalech na neurochirurgii Nemocnice Na Homolce a na naší klinice. V září 2010 byla zjištěna solitární metastáza v předním rohu levé postranní komory (obr. 2). Bylo rozhodnuto provést ozáření celé kraniospinální osy s cíleným dozářením zjištěné recidivy. Ozáření kraniospinální osy v dávce 24 Gy v 15 frakcích s boostem na metastázu v dávce 16 Gy do celkové dávky 40 Gy proběhlo v 10–11/2010. Radioterapii bylo nutno modifikovat s ohledem na 1. sérii záření. Léčba byla ukončena v 2. kompletní remisi. Pacient je dále sledován, dosud nebyla zjištěna recidiva základního onemocnění. V roce 2011 byla u pacienta diagnostikována sekundární porucha buněčné imunity, po určité době docházel na aplikaci imunoglobulinu. Po stránce neurologické je pacient bez patologického nálezu, pracuje.

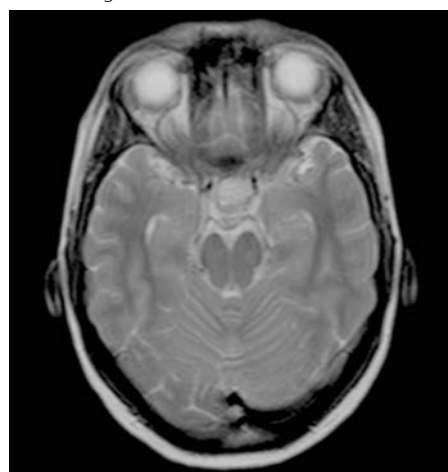
Kazuistika 2

Žena, ročník 1984, pozorovala od 7/2008 zhoršení zraku, diplopii, později se přidaly bolesti hlavy a zvracení. Na MRI mozku byla zjištěna intraselární

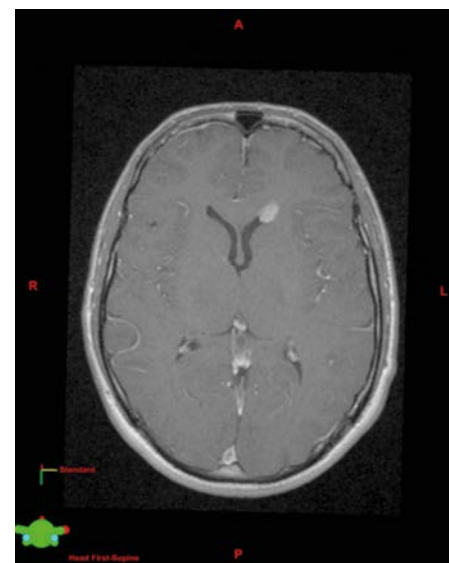
Obr. 1. Dg. MRI 11/2008



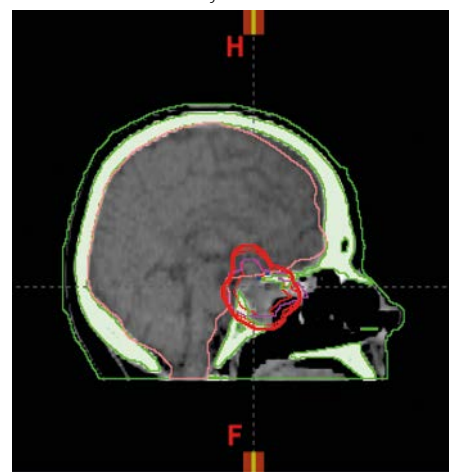
Obr. 3. Dg. MRI 8/2008



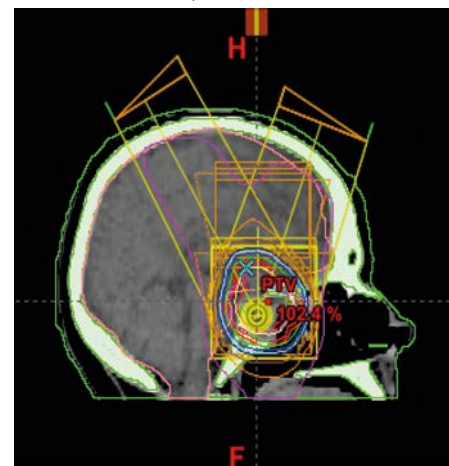
Obr. 2. MRI 9/2010



Obr. 4. Plánovací objem



Obr. 5. Ozařovací plán



expanze se supraselárním šířením (obr. 3). V 9/2008 byla na neurochirurgii Ústřední vojenské nemocnice ve Střešovicích provedena endonasální resekce nádoru. Histologie prokázala karcinom hypofýzy, diferenciálně diagnosticky byl zvažován karcinom jak primární, tak sekundární. Bylo doplněno celotělové CT vyšetření, které neobjevilo jiný primární nádor. Během došetřování pacientky došlo k rychlé lokální recidivě, proto byla mladá žena 3 týdny po prvním výkonu reoperována. Histologicky byl opět prokázán karcinom, který potvrdilo i 2. čtení v Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole. V 10/2008 bylo provedeno celotělové PET/CT (pozitronová emisní tomografie/CT) – také s negativním výsledkem. Vzhledem k rychlé lokální progresi a opětovnému zhoršení visu byla urgentně zahájena cílená radioterapie (obr. 4, obr. 5) – krajina hypofýzy byla ozářena dávkou 54 Gy po 1,8 Gy denně. Během RT pokračovalo došetřování, při kterém byla zjištěna vysoká

hladina AFP v séru – 4600 μ g/l, nález v mozkomíšním moku byl negativní. Cytogenetické vyšetření nádorových buněk potvrdilo masivní pozitivitu CD30. Histologický nález byl upřesněn a uzavřen jako embryonální karcinom vzniklý na

podkladě teratomu. Na základě této informace bylo rozhodnuto zahájit během léčby zářením chemoterapii indikované pro léčbu germinálních nádorů. Během radioterapie byly aplikovány 2 cykly kombinace BEP (bleomycin, etoposide, platidiam) a po skončení ozařování pacientka dostala ještě 2 cykly chemoterapie dle protokolu SIOP CNS GCT 96: karboplatin/etoposide – ifosfamid/etoposide. Léčba byla ukončena v dubnu 2009. Po léčbě se normalizovala hladina AFP v séru, na MRI mozku postupně regredoval nález v selární krajině, klinicky došlo k úpravě visu. Pacientka je nadále sledována na neurochirurgii ÚVN a na naší klinice. Po celou dobu nedošlo k recidivě základního onemocnění, hladiny β HCG a AFP v séru jsou v normě. Klinicky

přetrvává panhypopituitarismus, pacientka je na trvalé hormonální substituci. Neurologické obtíže nemá, pracuje v administrativě. Po *in vivo* fertilizaci porodila v březnu 2016 zdravou dceru.

Diskuze

Popsané kazuistiky nejsou zcela typickými příklady germinálních nádorů CNS. V první kazuistice 1 rok po ukončení radikální komplexní terapie nesekrečního germinomu pineální krajiny byla zjištěna solitární metastáza v levé postranní komoře. Po radikální samostatné radioterapii došlo ke kompletní remisi onemocnění, která trvá více než 7 let, a pacient žije kvalitní život.

Druhý případ ukazuje někdy obtížnou diagnostiku tohoto onemocnění: I když je známo, že primární karcinomy hypofýzy jsou extrémně vzácné, byl opakovaně histologický nález na dvou renomovaných patologických pracovištích popsán jako karcinom hypofýzy, i když bylo nakonec zjištěno, že se jedná o embryonální karcinom vzniklý na podkladě teratomu. Přestože nebyl zvolený léčebný postup zcela podle léčebného protokolu, vedl k vyléčení pacientky.

Závěr

Obě kazuistiky potvrzují známá data o vysoké chemo- a radiosenzitivitě germinálních nádorů CNS.

LITERATURA

1. Halperin EC, Constine LS, Turbell N, et al. Pediatric Radiation Oncology, 5th edition, 2011

2. SIOP CNS GCT Protocol for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial

Germ Cell Tumours, version 2010