

Germinální nádor CNS, úskalí diagnostiky i terapie

Běla Malinová¹, Stěpan Vinakurau¹, Anna Kindlová²

¹Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Protonové centrum, 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. Kazuistika popisuje klinický nález, diagnostický a léčebný postup, poléčebný průběh a terapii pozdní recidivy germinálního nádoru CNS. Kazuistika potvrdila vysokou radio i chemosenzitivitu této malignity.

Klíčová slova: germinální nádory CNS, čisté germinomy, maligní germinomy, teratomy, chemoterapie, radioterapie.

Intracranial germ cell tumours, pitfalls of diagnosis and therapy

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. The case describes clinical finding, diagnostic and therapeutic procedure, result of treatment and late recurrence of the malignancy and its treatment in a young woman. The case confirmed a high radio- and chemosensitivity of intracranial germ cell tumours.

Key words: intracranial germ cell tumours, pure germinoma, dysgerminoma, teratoma, chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Germinální nádory (GCT) CNS jsou vzácné malignity CNS, které se vyskytují převážně u dětí, adolescentů a mladých dospělých. V Evropě a Severní Americe představují zhruba 2–4 % nádorů centrálního nervového systému, v Asii pak 11 % těchto malignit (1). V 90 % je diagnóza GCT stanovena před 20. rokem (2). Známe několik histologických typů těchto malignit: čisté germinomy, které tvoří 60–70 % těchto nádorů, „maligní“ germinální nádory (synonyma: dysgerminomy, nongerminomy CNS), kam patří embryonální karcinomy, choriokarcinomy a nádory ze žlutého váčku (tvoří 15–20 %) a teratomy, které mohou být benigní, nezralé nebo maligní, a které tvoří 15–20 % germinálních nádorů. Jako maligní teratomy hodnotíme ty, které obsahují kromě struktur benigního teratomu příměs jednoho či více typů maligních germinálních buněk (1, 4).

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. Pětileté přežití bez progresu po kombinované terapii dosahuje 98 %.

Maligní germinomy 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 (8).

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 (1, 2, 3).

Symptomy onemocnění jsou ovlivněny lokalizací GCT a jejich rozsahem. U supraselárního postižení dochází k endokrinním dysfunkcím či očním obtížím, u lokalizace v pineální krajině se při útlaku Sylviova kanálku typicky objevuje Perinaudův syndrom (neschopnost pohledu vzhůru, asymetrie zornic, nedostatečná reakce zornic na osvit, retrakce víček, konvergentní strabismus) (1, 2).

Terapie germinálních nádorů je komplexní. Tyto nádory jsou většinou chirurgicky obtížně přístupné. Pokud je chirurgický výkon velmi rizikový, měla by být provedena alespoň stereotaktická biopsie k histologickému vyšetření nádoru (2). U dysgerminomů CNS, u nichž nedojde k regresi po indukční chemoterapii, je indikována resekce

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

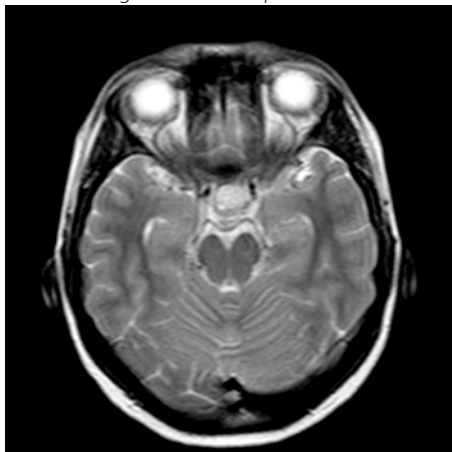
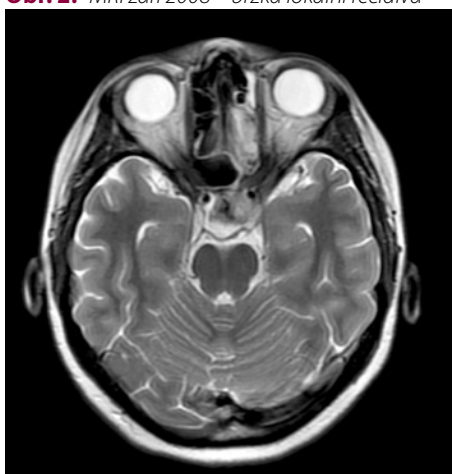
MUDr. Běla Malinová, Bela.Malinova@fnmotol.cz

Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 4

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. F): 148–151

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2020

Článek přijat k publikaci: 30. 8. 2020

Obr. 1. Diagnostické MRI srpen 2008**Obr. 2.** MRI září 2008 – brzká lokální recidiva

rezidua. Germinální nádory, zejména čisté germinomy, jsou značně radio a chemosenzitivní. Samotná radioterapie (RT) vede k vyléčení čistých germinomů v 90 % případů, u dysgerminomů je 5letá kontrola onemocnění dosažena u 30–50 % pacientů. Zařazení chemoterapie do léčebného

schématu umožnilo snížit dávku záření, zmenšit ozařovaný objem, redukovat pozdní komplikace radioterapie a zlepšit léčebné výsledky. Radikální terapii představuje kombinace cytostatické terapie a léčby zářením (3).

Historicky se čisté germinomy léčily ozářením kraniospinální osy (CSI), které bylo doprovázeno významnými komplikacemi. Studie porovnávající ozáření kraniospinální osy s ozářením pouze mozku nebo komorového systému ukázaly, že není rozdíl v relapsech onemocnění, pokud se CSI neprovede (5, 7).

Studie se samotnou chemoterapií bez ozáření prokázaly menší účinnost tohoto postupu (6), a proto je v současné době standardem terapie kombinovaná.

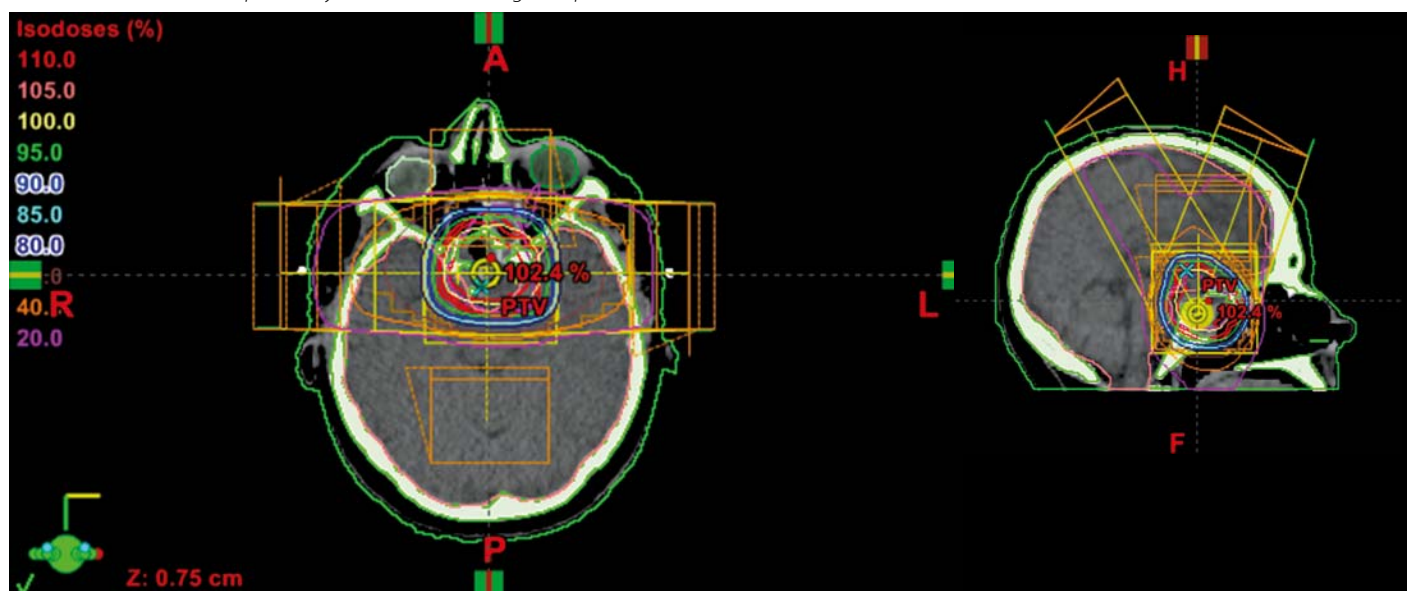
Kazuistika

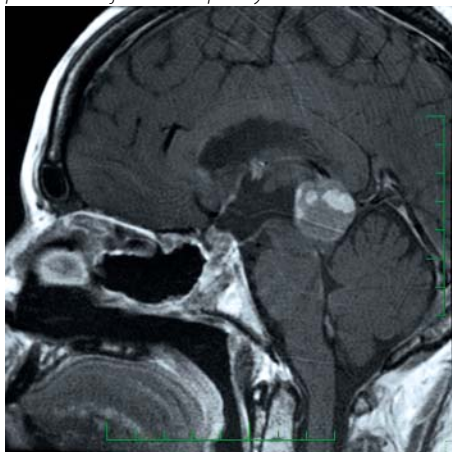
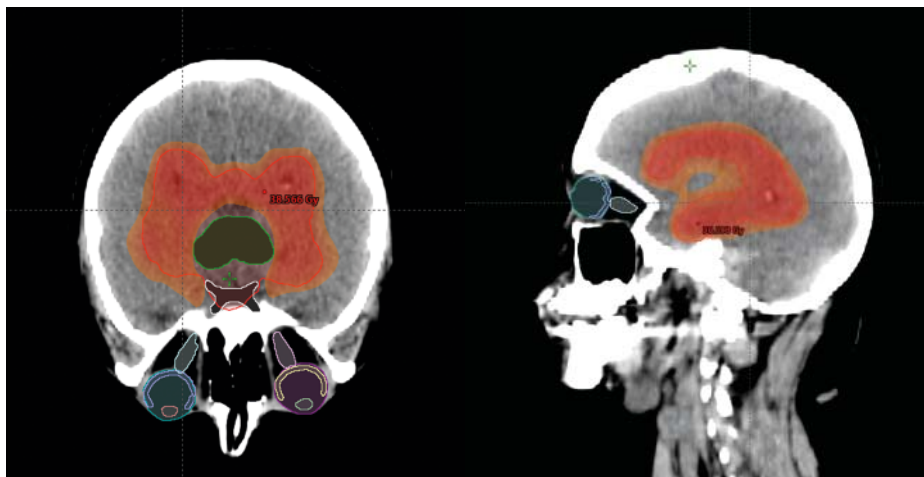
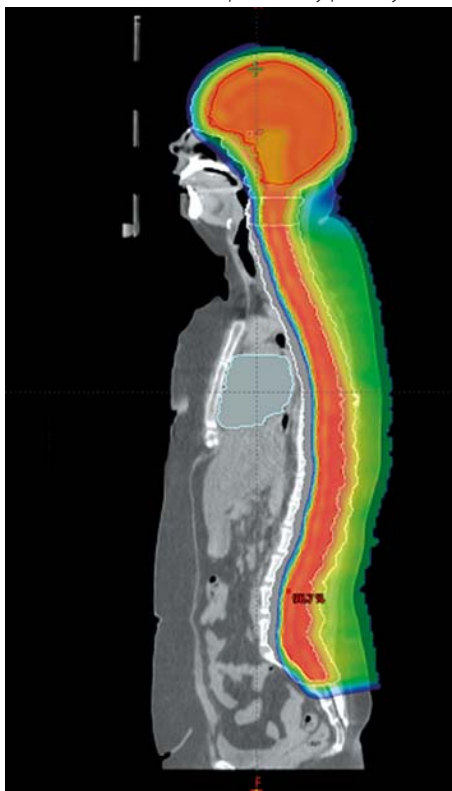
Mladá žena, narozená v roce 1985, která udávala od července 2008 zhoršení zraku, bolesti hlavy a zvracení, byla v srpnu 2008 přijata na III. interní kliniku VFV v Praze k vyšetření. Na MRI mozku byla zjištěna intraselární expanze o rozměrech 20,5 × 17,5 × 16,5 mm (obrázek 1), která nadzdvíhovala optické chiasma, šířila se supraselárně a do obou kavernózních splavů. Oční vyšetření prokázalo bitemporální hemianopsii, endokrinologické vyšetření pak centrální hypotyreózu.

V září 2008 pacientka podstoupila endoskopickou endonasální resekci tumoru na neurochirurgii ÚVN ve Střešovicích. Histologické vyšetření bylo uzavřeno jako: mikroskopický nálezní nejspíše odpovídá karcinomu, nelze rozhodnout, zda jde o nádor primární či sekundární. V polovině září

2008 kontrolní MRI vyšetření mozku prokázalo příznivý pooperační nálezní. Následně došlo ke zhoršení bolestí za levým okem, k rozvoji únavy očí, diplopie a parézy n. III, IV, VI vlevo, MRI vyšetření z konce září potvrdilo lokální recidivu (obrázek 2). V rámci pátrání po eventuální primární malignitě bylo provedeno celotělové CT vyšetření, které kromě drobného hemangiomu v játrech bylo negativní. Proto pacientka podstoupila urgentní reoperaci expanze. Histologické vyšetření opět prokázalo karcinom. Preparát byl odeslán ke 2. čtení do FN v Motole, které v polovině října potvrdilo maligní nádor charakteru karcinomu, lze-li vyloučit metastatický původ, může se jednat o primární karcinom. Byly došetřeny nádorové markery v likvoru a séru: v moku byl nálezní negativní, v séru byla zjištěna normální hodnota HCG 2,5 µg/l, a vysoká hladina AFP 1978,8 µg/l. V říjnu 2008 bylo doplněno celotělové FDG PET/CT, které kromě nálezu v krajině hypofýzy bylo negativní. Vzhledem k progredujícímu poruše visu byla pacientka ještě během nedokončeného vyšetřování indikována k okamžitému zahájení radioterapie. Kontrolní odběr AFP v séru zjistil jeho vzestup na 4305,80 µg/l a doplňující vyšetření histologického preparátu prokázalo u nádorových buněk masivní pozitivitu CD30, což vedlo k přehodnocení diagnózy a nálezní byl uzavřen jako sekreční embryonální karcinom v oblasti hypofýzy vzniklý na podkladě teratomu.

Pacientka na konci října 2008 zahájila radikální fokální radioterapii na lineárním urychlovači. Na oblast primárního tumoru s lemem byla aplikována dávka 54 Gy v 27 frakcích 3D komformní

Obr. 3. Fokální radioterapie fotony – transversální a sagitální plán

Obr. 4. MRI začátek listopadu 2018 – recidiva v pineální krajině a subependymálně**Obr. 5.** Protonový plán – dozáření III. a postranních komor a pineální krajiny**Obr. 6.** Ozáření kraniospinální osy protony

technikou 6 polí, bylo použito fotonové záření o energii 6MV (obrázek 3). Konkomitantně se zářením byly aplikovány 2 cykly kombinované chemoterapie BEP (bleomycin, etoposid, platinum). Po skončení chemoradioterapie pacientka pokračovala v chemoterapii ještě 2 cykly kombinace carboPEI (CBDCA, etoposid, ifosfamid) (3). Pro leukopenii 2. stupně při aplikaci kombinace BEP, byla dávka carboplatiny redukována z 600 mg/m² na 400 mg/m² a k chemoterapii byl aplikován pegfilgrastim. Aplikace cystostatik proběhla bez komplikací.

Léčba byla ukončena v březnu 2009. V séru došlo postupně k normalizaci AFP: hodnota na

začátku prosince 2008 byla 56,4 µg/l, na konci března 2009 poklesla na 3,8 µg/l. Na MRI mozku byl popisován minimální reziduální nález. Pacientka byla dále dispenzarizována na naší klinice, neurochirurgii v ÚVN a na endokrinologii III. interní kliniky VFN, kde byla nasazena substituční terapie centrálního panhypopituitarismu. Během následujících kontrol došlo k úplné regresi nálezu v selární krajině, nádorové markery byly dlouhodobě negativní. Pacientka se navrátila do pracovního procesu, v březnu 2016 porodila zdravou dceru.

Během roku 2018 se na MRI mozku objevil neurčitý podezřelý nález v oblasti postranních komor, nádorové markery byly negativní. Na kontrolním MRI mozku v listopadu 2018 byla popsána expanze v pineální krajině a suspektní postižení ependymu postranních komor (obrázek 4). V polovině listopadu 2018 pacientka postoupila na neurochirurgii ÚVN resekci tumoru pineální krajiny. Nádor byl veliký asi 2,5 cm v průměru, zasahoval do III. komory, lpěl k thalamům a k lamina quadrigemina. Histologie prokázala germinom CNS s expresí D2–40, tentokrát s negativitou CD30 a CD117. Hodnota proliferčního indexu Ki 67 dosahovala ložiskově až 60 %. Nádorové markery v mozkomíšním moku i v séru byly opakovaně negativní.

Pacientka byla indikována k II. sérii onkologické terapie: kombinaci chemoterapie carboPEI s následným ozářením. V období polovina ledna až začátek dubna 2019 byly podány 2 cykly chemoterapie carboPEI (3). Chemoterapie byla podána v plné dávce v příslušných intervalech, po 1. fázi 2. cyklu kombinace se objevila výrazná hematotoxicita (trombopenie 4. stupně, leukopenie 3. stupně, anémie 3. stupně) provázená

febrilní neutropenií. Chemoterapie byla však dokončena dle plánu.

Ke 2. sérii záření byla pacientka doporučena k protonové terapii pro riziko překročení dávek záření na optické nervy a chiasma při sumaci s dávkami z 1. série RT. Vzhledem k diseminaci procesu na ependym postranních komor bylo rozhodnuto provést kraniospinální ozáření s následným boostem na oblast postranních komor a pineální krajinu. V květnu až červnu 2019 proběhla radioterapie protonovým svazkem v Protonovém centru Praha. Na oblast kraniospinální osy byla aplikována dávka 24 CGE v 15 frakcích, oblast lůžka tumoru, III. komory a postranních komor byla cíleně dozářena do celkové dávky 40 CGE (obrázek 5). Při plánování RT byla zohledněna dávka na rizikové orgány z 1. série RT: levé oko: Dmean 12 CGE, pravé oko Dmean 13 CGE, levý optický nerv. Dmax 36 CGE, pravý optický nerv Dmax 36 CGE, chiasma Dmax 34 CGE. Při kraniospinálním ozáření protony byly výrazně šetřeny orgány v blízkosti CS osy: štítná žláza, srdce, jícen, ledviny, např. dávka na srdce byla nulová (obrázek 6).

Poslední kontrolní MRI a klinické vyšetření proběhlo v červnu 2020: pacientka se cítí dobře, má substituční terapii pro centrální panhypopituitarismus, je na rodičovské dovolené. Kontrolní MRI mozku neprokázalo lokální recidivu či diseminaci základního onemocnění.

Diskuze

Germinální nádory CNS, které vznikají z pluripotentních zárodečných buněk, patří mezi malignity vyléčitelné ve vysokém procentu kombinovanou terapií (1, 2, 3, 4). Predilekčně se v CNS vyskytují ve střední čáře, tj. v oblasti

šíšinky a/nebo infundibula hypofýzy. Mohou být tedy zaměněny s jinými nádory nacházejícími se v těchto lokalitách. K základním diagnostickým postupům patří MRI vyšetření mozku a páteřního kanálu, cytologické a sérologické vyšetření mozkomíšního moku a vyšetření nádorových markerů AFP a β HCG v séru a v moku (3). Chirurgický výkon se provádí u unifokálních lézí a u reziduálního nálezu po aplikaci kombinované chemoterapie u maligních germinomů. U bifokálních lézí s negativními hodnotami nádorových markerů není histologické ověření diagnózy požadováno. Poté následuje systémová terapie doplněná ozářením. Čisté germinomy jsou více radiosenzitivní, a proto stačí celková dávka záření 40 Gy, u maligních germinomů je nutno podat dávku záření ve výši 54 Gy. Rozsah RT se řídí mírou postižení (3).

Naše kazuistika ukazuje obtíže při stanovení diagnózy i při terapii. Nádor v oblasti hypofýzy byl na dvou pražských špičkových pracovištích odečten jako karcinom, proto bylo nutno nejdříve vyloučit metastatický původ nálezu. V mozkomíšním moku byly nádorové markery typické pro germinomy CNS negativní, vysoká hodnota AFP byla až následně prokázána v séru. Embryonální karcinom vzniklý na podkladě teratomu byl potvrzen nálezem positivity CD30 nádorových buněk. Pro rychle progredující zrakové obtíže bylo urgentně zahájeno ozáření krajiny hypofýzy. Po definitivním uzavření diagnózy byla proto komkomitantně podána chemoterapie kombinace bleomycin, etoposid, platinum, a teprve následně byla aplikována kombinace carboPEI dle protokolu SIOP CNS GCT 96. Bylo dosaženo kompletní remise. K pozdnímu

relapsu onemocnění došlo po 10 letech. Byl zjištěn nádor v pineální krajině a metastatické postižení ependymu postranních komor mozku. Histologicky byl opět prokázán germinom, tentokrát nesekreční, CD30 negativní, s vysokou proliferací aktivitou. Po aplikaci II. série chemoterapie kombinace carboPEI, kraniospinálním ozářením dávkou 24 CGE s boostem na oblast III. a postranních komor a pineální krajiny do celkové dávky 40 CGE bylo dosaženo 2. kompletní remise.

Závěr

Germinální nádory CNS představují velmi vzácně se vyskytující malignity u adolescentů a mladých dospělých. Naše kazuistika potvrzuje vysokou radio a chemosenzitivitu tohoto onemocnění.

LITERATURA

1. Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, et al. *Pediatric Radiation Oncology*. 6th edition, 2016; Lippincot Williams and Wilkins, 44–51.
2. Osorio DS, Allen JC. Management of CNS germinoma. *CNS Oncol J*, 2015; 4(4): 273–279. doi 10.2217/cns.15.13.Epub 2015 Jun29.
3. SIOP CNS GCT 96 protocol, SIOP CNS GCT II protocol. Prospective Trial for the diagnostic and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ cell Tumours, verze 2, 15. 6. 2011.
4. Jennings M, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ cell tumours. Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg*. 1985; 63: 155–167.
5. Calaminus G, Kortmann R, Warch J, et al. SIOP CNS GCT 96: Final report of outcome of a prospective multinational nonrandomized trial for children and adults with intracranial germinoma, comparing craniospinal alone with chemotherapy followed by focal irradiation for patients with localized disease. *NeuroOncol*. 2013; 15(6): 788–96. doi 10.1093/neuroonc/not 019 Epub 2013 Mar 3.
6. Kellie SJ, Boyce H, Dunkel LJ, et al. Intensive cisplatin and cyclophosphamide-based chemotherapy without radiotherapy for intracranial germinomas: failure of a primary chemotherapy approach. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43(2): 126–133.
7. Rogers SJ, Mosleh-Shirazi MA, FH Saran FH. Radiotherapy of localized intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol*. 2005; 6(7): 509–519. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70245-X.
8. Malinová B. Germinální nádory CNS – 2 kazuistiky *Onkologie* 2018; 12(3): 144–146.