

Długoletnie przeżycie chorego na glejaka wielopostaciowego mózgu oraz raka nerki rozpoznanych i leczonych jednocześnie

Zdzisława Rugała

Guzy pierwotne mózgu stanowią do 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Średnie przeżycie u chorego na złośliwego glejaka mózgu wynosi 12,6 miesiąca. Najczęściej występującym glejakiem jest glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme*). Większość chorych z tym rozpoznaniem umiera w ciągu pierwszych dwóch lat od momentu rozpoznania choroby. Tylko 2% z nich przeżywa dłużej niż 36 miesięcy.

Rak nerkowokomórkowy (RCC — *renal cell carcinoma*) stanowi 2–3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych. Częstość występowania RCC we wszystkich stopniach zaawansowania wzrosła w ostatnich latach, co spowodowało wzrost śmiertelności. Średnie przeżycie w tym rozpoznaniu wynosi około 50% i jest związane ze stopniem zaawansowania choroby.

Przedstawiamy przypadek pacjenta, obecnie 62-letniego, z długoletnim przeżyciem po radykalnym leczeniu glejaka wielopostaciowego mózgu. Jednocześnie rozpoznano u chorego także raka nerki. Postawienie ostatecznej diagnozy było poprzedzone szczegółowym procesem diagnostycznym przeprowadzonym w kilku placówkach medycznych. Diagnostykę rozpoczęto z powodu pierwszego w życiu napadu epilepsji. W wykonanych badaniach radiologicznych stwierdzono podejrzenie przerzutów do mózgu oraz guza nerki prawej. Leczenie zaczęto od operacji guza mózgu, następnie wykonano radykalne usunięcie nerki prawej.

Po otrzymaniu ostatecznego wyniku histopatologicznego z guza mózgu przeprowadzono konsultację preparatów histopatologicznych w innym mieście. Następnie chory otrzymał uzupełniającą radioterapię na obszar łoży po usuniętym guzie skojarzoną z temozolomidem z kontynuacją chemioterapii po zakończeniu napromieniania. Leczenie raka nerki zostało zakończone na leczeniu operacyjnym. Do chwili obecnej uzyskano siedmioletnie przeżycie chorego bez nawrotu czy rozsiewu nowotworowego w bardzo dobrym stanie ogólnym i neurologicznym.

Analiza przypadku pozwala na wyłonienie u chorego kilku czynników prognostycznych długoletniego przeżycia, takich jak: stosunkowo młody wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby, dobry stan ogólny i neurologiczny przed leczeniem, małe wymiary guza, radykalny zabieg operacyjny czy położenie guza poza układem komór bocznych oraz brak kontaktu guza ze strefą podwysciółkową mózgu (SVZ — *subventricular zone*), a także wysoki poziom cholesterolu oraz jego frakcji: lipoproteina wysokiej gęstości (HDL — *high-density lipoprotein*) czy lipoproteina niskiej gęstości (LDL — *low-density lipoprotein*) w badaniach biochemicznych krwi przed leczeniem operacyjnym guza mózgu.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 5–6: 315–319

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, czynniki prognostyczne długoletniego przeżycia chorego

Zakład Radioterapii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Artykuł w wersji pierwotnej:

Rugała Z. Long-term survival of a patient suffering from glioblastoma multiforme of the brain as well as kidney cancer diagnosed and treated simultaneously. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 268–272.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Guzy pierwotne mózgu stanowią do 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i inne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w Polsce wynosi ok. 3000 przypadków rocznie [1]. Prawdopodobieństwo zachorowania na ten nowotwór wzrasta wraz z wiekiem i wynosi 60% wśród guzów mózgu, a po 60. roku życia nawet 80%. Średnie przeżycie u chorego ze złośliwym glejakiem mózgu wynosi 12,6 miesiąca [2]. Większość chorych z tym rozpoznaniem umiera w ciągu pierwszych dwóch lat od momentu rozpoznania choroby [3]. Tylko 2% z wszystkich przypadków przeżywa dłużej niż 36 miesięcy [4].

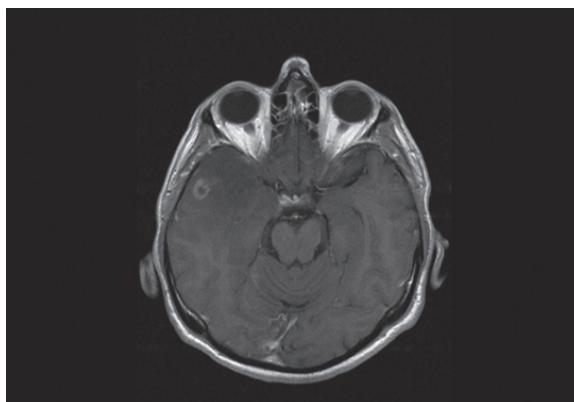
Pierwotne nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych [5]. Najczęstszym ich typem histologicznym jest rak nerkowokomórkowy, który stanowi około 85–90%. Jest najczęstszym i jednym z gorzej rokujących typów raka nerki. Średnie przeżycie w tym rozpoznaniu wynosi około 50% i jest związane ze stopniem zaawansowania choroby [5].

Praca przedstawia przypadek pacjenta z długoletnim przeżyciem w dobrym stanie ogólnym, bez żadnych ubytków neurologicznych po jednoczesnym leczeniu z powodu pierwotnego guza mózgu w najzłośliwszej postaci — glejaka wielopostaciowego — oraz jednocześnie wykrytego, miejscowo zaawansowanego nowotworu złośliwego nerki.

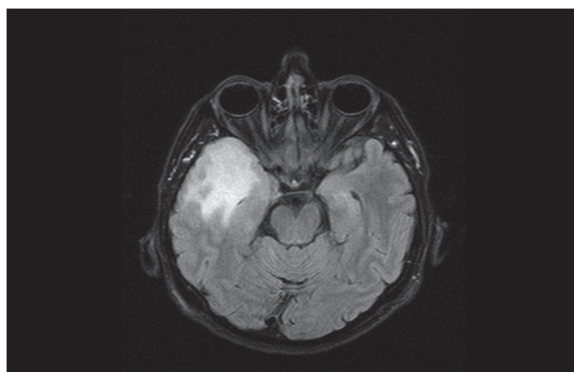
Opis przypadku

Chory lat 56 trafił w trybie pilnym na Oddział Neurologiczny w lutym 2012 roku z powodu nagłej utraty przytomności, napadu drgawek z zaburzeniami świadomości, z następowym niedowładem lewostronnym. Objawy te wystąpiły u chorego pierwszy raz w życiu. W wykonanym badaniu TK (tomografia komputerowa) głowy uwidocznił się w prawym płacie skroniowym hipodensyjny obszar niewzmacniający się po kontraście z obrzękiem i efektem masy, sugerujący podejrzenie zmiany przerzutowej. Na Oddziale Neurologicznym włączono leczenie przeciwobrzękowe, uzyskując szybką poprawę stanu ogólnego i neurologicznego chorego. Pogłębiono diagnostykę o badanie rezonansem magnetycznym (MRI) głowy. Wykonano także punkcję łądźziową, która wykluczyła neuroinfekcję.

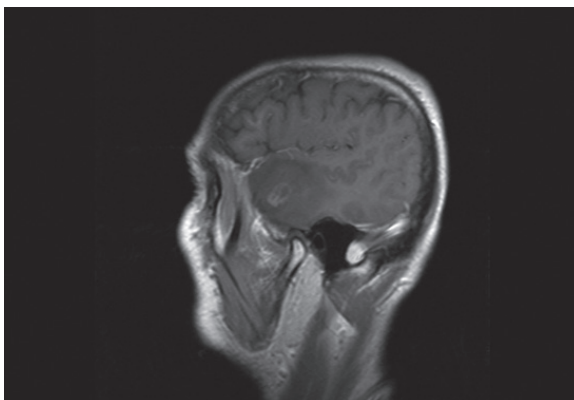
W wykonanym badaniu MRI uwidoczniło się obwodowo w prawym płacie skroniowym struktury o wysokim sygnale w obrazach T2 zależnych, niskim sygnale w obrazach T1 SE, niejednorodnie i głównie brzeźnie wzmacniającą się po kontraście, o średnicy ok 13 mm — najpewniej przerzut choroby nowotworowej. Wokół uwidocznił się rozległy obszar obrzękowy szerokości ok. 3,5 cm. Układ komorowy od strony prawej był uciśnięty na poziomie rogów czołowych. Komory boczne zostały przemieszczone w lewo o 3–4 mm. Ryciny 1 i 2 oraz rycina 3 przedstawiają obrazy z tego badania.



Rycina 1. MRI mózgu sprzed operacji. Obraz T1 zależny w płaszczyźnie poprzecznej uwidacznia guz w płacie skroniowym prawym, ulegający brzeźnemu wzmocnieniu kontrastowemu



Rycina 2. MRI mózgu sprzed operacji. Obraz T2 zależny FLAR w płaszczyźnie poprzecznej uwidacznia rozległy obszar obrzęku wokół guza w płacie skroniowym prawym



Rycina 3. MRI mózgu sprzed operacji. Obraz T1 zależny w płaszczyźnie strzałkowej uwidacznia guza okolicy skroniowej z rozległym obrzękiem wokół niego

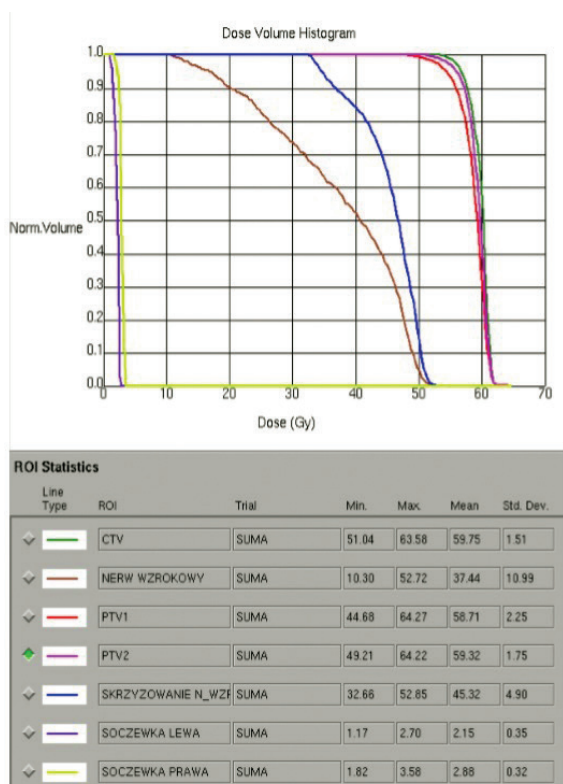
Podczas pobytu chorego na Oddziale wykonano także usg narządów jamy brzusznej, a następnie TK jamy brzusznej, które uwidoczniły w części górno-zewnętrznej nerki prawej niejednorodny hipodensyjny obszar ulegający silnemu wzmocnieniu kontrastowemu, o wymiarach 61 × 43 × 81 mm. Wykonano także badania morfologiczne i biochemiczne krwi, między innymi poziom całkowitego cholesterolu oraz jego frakcji HDL i LDL. Rozsiew choroby do płuc wykluczono w TK klatki piersiowej. Następnie chory został przeniesiony na Oddział Neurochirurgii, gdzie w marcu 2012 roku została

wykonana kraniotomia skroniowa prawostronna. Po operacji u chorego nie wystąpiły żadne deficyty neurologiczne. Podczas jego pobytu na Oddziale Neurochirurgicznym odbyła się konsultacja urologiczna, po której został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego guza nerki prawej.

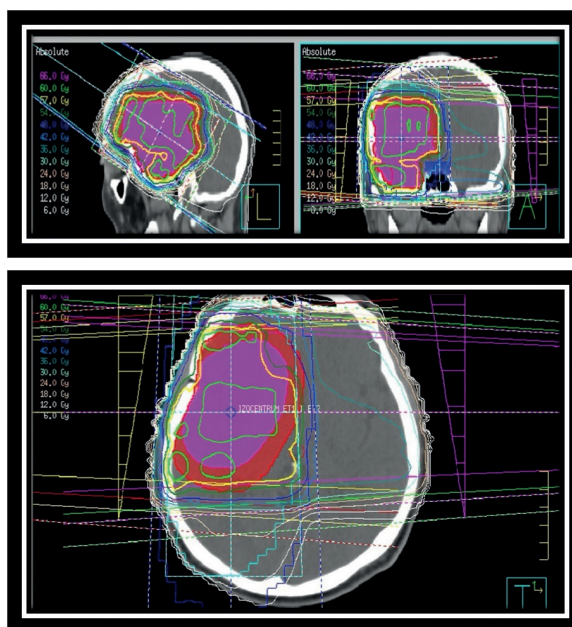
W kwietniu 2012 roku wykonano nefrektomię prawostronną bez powikłań. W wyniku histopatologicznym radykalnie usuniętej nerki otrzymano rozpoznanie: *carcinoma clarcocellulare*. Guz powierzchniowo naciekał torebkę włóknistą narządu. Stopień zaawansowania ustalono na pT2N0M1 (przerzut do mózgu), jednakże wynik histopatologiczny z operowanej tkanki mózgowej wykazał nowotwór pochodzenia glejowego — IHC: CK1(-), GFAP(+). W związku z powyższym preparaty zostały przesłane do konsultacji w innym ośrodku onkologicznym. Wynik konsultacji potwierdził drugi, niezależny proces nowotworowy: *glioblastoma multiforme* G IV. W wykonanym MR kontrolnym mózgu w maju 2012 roku uwidocznił stan po operacji guza płata skroniowego prawego. Obwodowo w płacie skroniowym prawym widoczny był obszar pooperacyjny, najpewniej krwiak 24 mm × 12 mm. Utrzymywał się jeszcze obrzęk całego płata, niewielki efekt masy oraz przemieszczenie struktur pośrodkowych na stronę lewą o około 4 mm. Widoczne było także pooperacyjne wzmocnienie opony twardej w okolicy skroniowej. Poza tym półkule mózgu i mózdzku były bez ognisk patologicznych. Pień mózgu był prawidłowy. Układ komorowy pozostawał prawidłowej szerokości, nieprzemieszczony, symetryczny. Przymózgowe przestrzenie były w normie.

W maju 2012 roku chory zgłosił się do Poradni Radioterapii, w której został zakwalifikowany do uzupełniającego leczenia na obszar łoża po guzie mózgu w skojarzeniu z temozolomidem. Obszary do napromieniania były wyznaczone na skanach z tomografii komputerowej wykonanej do planowania leczenia oraz obrazów badania MR sprzed leczenia operacyjnego. Na obszar kontrastującego się guza z obrzękiem (obszar hiperintensywny w obrazach T-2 zależnych w badaniu MR sprzed leczenia) z dwucentymetrowym marginesem PTV1 (*planning volume treatment*) chory otrzymał dawkę całkowitą 50 Gy w 25 frakcjach, a 2 Gy wiązką fotonową X 6 MeV wg komputerowego planu leczenia IMRT, następnie ze względu na konieczność wyłączenia struktur krytycznych z obszaru objętego pełną dawką zmniejszono pole do napromieniania, obejmując guz (obszar wzmocnienia T1 w MR) z jednocentymetrowym marginesem — PTV2. Całkowita dawka otrzymana przez chorego to 60 Gy w 30 frakcjach, a 2 Gy w sześć tygodni leczenia, od poniedziałku do piątku, jeden raz dziennie, przy pomocy przyspieszacza liniowego. Najistotniejsze fragmenty planu leczenia przedstawiają ryciny 4 i 5.

W trakcie radioterapii chory otrzymywał temozolomid w dawce 75 mg/m² przez 42 dni, przez siedem dni w tygodniu, począwszy od pierwszego dnia napromieniania. Po



Rycina 4. Plan leczenia. W górnej części ryciny przedstawia analizę histogramową dawka-objętość; poniżej tabela z otrzymanymi przez chorego dawkami średnimi i maksymalnymi w zaplanowanych obszarach tarczowych PTV1 i PTV2 oraz narządach krytycznych takich jak soczewki czy skrzyżowanie nerwów wzrokowych



Rycina 5. Plan leczenia — DRR (cyfrowa rekonstrukcja radiogramów) z wirtualnej symulacji

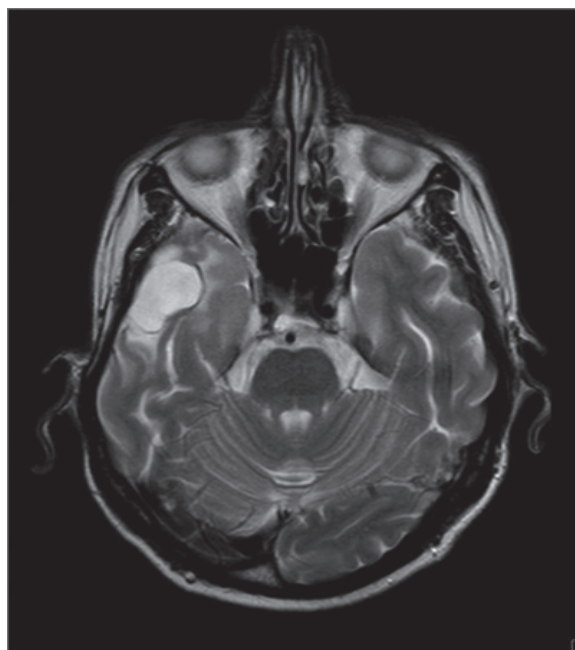
28 dniach od zakończenia radioterapii chory kontynuował leczenie temozolomidem w dawce 150 mg/m², tj. przez 5 dni w ciągu pierwszego kursu. Następnie otrzymał 5 kursów pięciodniowych temozolomidu w dawce 200 mg/m², w od-

stępach co 28 dni (począwszy od drugiego kursu). Badania kontrolne morfologiczne i biochemiczne krwi podczas leczenia i po zakończeniu terapii były w normie. Następnie wykonywano regularnie kontrolne badania obrazowe mózgu. MR kontrolne w trakcie stosowania temozolomidu, a także po zakończeniu leczenia wykazywały prawidłowy obraz mózgu ze zmianami demielinizacyjnymi w rejonie prawego płata skroniowego (w obszarze operowanym, a następnie napromienianym). Kontrolne badania obrazowe także wykluczają wznowę raka nerki czy rozsiew choroby nowotworowej. Ostatnie badanie kontrolne głowy wykonane w lipcu 2018 roku wykazało prawidłowy obraz mózgu z widoczną łożą pooperacyjną wypełnioną płynem na obszarze 37 mm × 23 mm, z otaczającym obszarem gliozy, bez efektu wzmocnienia kontrastowego, bez cech wznowy miejscowej. Obrazy z ostatniego badania MRI przedstawiono na rycinie 6 i 7.

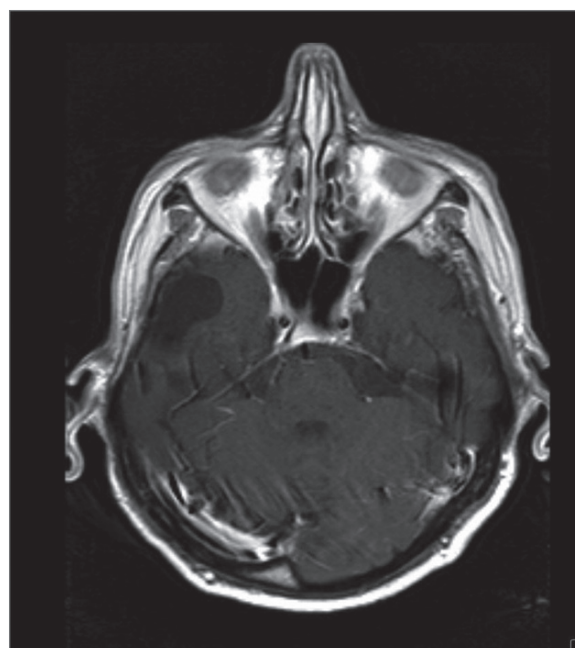
Chory nadal jest w stanie ogólnym bardzo dobrym, WHO-0, w pełnym kontakcie słowno-logicznym, bez żadnych ubytków neurologicznych, bez objawów późnych po leczeniu ze strony mózgu. W obszarze napromienianym na skórze głowy nie stwierdzono cech odczynu popromiennego.

Dyskusja

Nie poznano do końca etiologii nowotworów złośliwych OUN. W predyspozycji do zachorowania na guza mózgu uznaje się udział dziedzicznych chorób takich jak neurofibromatoza typu I i II, choroba Hippa-Lindaua czy Li-Fraumeniego [6]. Czynniki podwyższającymi ryzyko zachorowania jest także narażenie zawodowe i wpływ środowiska. Glejak wielopostaciowy jest najgorzej rokującym guzem mózgu. Śmiertelność pięcioletnia jest większa niż 90%. Średnie przeżycie całkowite nie przekracza 15 miesięcy [7]. Jest bogatokomórkowym nowotworem utworzonym przez niskoróżnicowane astrocyty, którego charakterystycznymi cechami są: zmienne utkanie histologiczne, duża aktywność proliferacyjna, atypia komórkowa, rozrost naczyń z tworzeniem struktur kłębuszkowatych oraz obecność obszarów martwicy w obrębie guza. Jest to najczęstsza postać glejaków, która rozwija się zwykle u dorosłych powyżej 50. roku życia. Typowo umiejscawia się nadnamiotowo w okolicy czołowo-skroniowej. Szczególnie często występuje w istocie białej okolicy centrum *semiovale* i ciała modzelowatego [6]. Wyodrębnia się kilka podtypów histologicznych *glioblastoma multiforme* (GBM): wielkomórkowy, drobnkomórkowy, pleomorficzny, gemistocytarny, z komponentem oligodendroglioma, glejakomięsak i wariant mieszany [2, 3]. Postać klasyczna GBM oraz jego warianty zaliczane są do najwyższego stopnia złośliwości histologicznej (IV stopień wg WHO). Należy ona także do najlepiej poznanych nowotworów pod względem molekularnym. Ze względu na mechanizm genetyczny wyróżnia się GBM pierwotny, który może wzrastać *de novo* — najczęściej



Rycina 6. MRI siedem lat po leczeniu. Obraz T2 zależny w płaszczyźnie poprzecznej. W prawym płacie skroniowym widoczna łoża pooperacyjna wypełniona płynem z otaczającym ją obszarem gliozy



Rycina 7. MRI zależny siedem lat po leczeniu. Obraz T1 zależny w płaszczyźnie poprzecznej. W prawym płacie skroniowym widoczna łoża pooperacyjna wypełniona płynem

dotyczy osób starszych, z krótkim wywiadem i zwykle gwałtownym przebiegiem choroby — oraz GBM wtórny, który może się rozwijać z glejaka o niskim stopniu złośliwości, zwykle u ludzi młodszych — poniżej 45 r.ż. Pierwszy typ guza związany jest z nadmierną ekspresją, mutacjami oraz zwielokrotnieniami w genach EGFR (naskórkowego czynnika wzrostu), *MDM2*, utratą heterozygotyczności (LOH)

10p i 10q, a także mutacją *PTEN* (gen supresorowy) czy delecją p16. Typ drugi jest związany z mutacją w genie *p53*, *LOH 17p, 10q i 19q* [7]. Cechą charakterystyczną GBM jest swoisty, naciekający charakter wzrostu związany z rozprzestrzenianiem się komórek nowotworowych w najbliższym otoczeniu pierwotnej, litej masy guza. Ta cecha w dużej mierze determinuje słabą odpowiedź na leczenie zarówno operacyjne, jak i na radioterapię. Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia — dotyczy to zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego *MGMT* (*O6-methylguanine-DNA methyltransferase*). Obecność metylacji jest najlepiej poznanym, korzystnym czynnikiem predykcyjnym [8]. Badania diagnostyczne przeprowadzone u chorego: TK oraz MR mózgu potwierdziły pojedynczą, małych rozmiarów zmianę w mózgu położoną poza systemem komorowym. Wg Adenberga i wsp. możemy uznać, iż guz nie ma kontaktu z komorami bocznymi, jeżeli najkrótsza jego odległość od komór jest większa niż 10 mm [9]. Powyższe badania obrazowe pokazują, iż GBM nie naciekał strefy podwysięciółkowej (SVZ), co jest bardzo korzystnym czynnikiem prognostycznym [9–11], ponieważ guzy zajmujące ten obszar mają najszybszy wzrost, większą tendencję do wznów miejscowych i do rozsiewu [11].

Coraz więcej badań donosi, iż rokowanie w niektórych nowotworach jest ściśle związane z matabolizmem tłuszczów: między innymi w raku nerkowokomórkowym czy płaskonabłonkowym raku przełyku [12]. Przedoperacyjne poziomy całkowitego cholesterolu oraz jego poszczególnych frakcji HDL i LDL w surowicy krwi obwodowej mogą być czynnikiem prognostycznym także u chorych na glejaka wielopostaciowego [13]. W wykonanych u pacjenta badaniach krwi przed operacją poziom całkowitego cholesterolu wynosił 6,61 mmol/l, frakcji HDL — 1,78 mmol/l, a LDL — 4,65 mmol/l. Wg badania R. Lianga i wsp. [13] chorzy z tym rozpoznaniem mający poziom cholesterolu całkowitego > 3,91, LDL > 1,84 mmol/l oraz HDL > 1,32 mmol/l mieli znacząco dłuższe przeżycie całkowite. Prawdopodobnie jest to związane z tym, iż cholesterol jest głównym składnikiem błon komórkowych, w związku z czym ma on znaczący wpływ na proliferację oraz wzrost masy guza, co powoduje zwiększony wychwyty tych substancji z krwi oraz ostateczne obniżenie ich poziomu w badanej surowicy. Chorzy z wynikami poniżej wyżej wymienionych wartości mieli znacząco krótsze przeżycia całkowite [13].

Wnioski

Na podstawie przedstawionego przypadku widzimy, iż możliwe jest długoletnie przeżycie chorego na glejaka

wielopostaciowego mózgu dodatkowo skojarzonym z jednoczesnym rakiem nerkowokomórkowym nerki.

Myślmy, iż złożyło się na to wystąpienie u chorego wielu korzystnych czynników prognostycznych. Należą do nich: wiek poniżej 60 lat (w chwili rozpoznania chory miał 55 lat), mały wymiar guza, radykalny zabieg operacyjny, a także lokalizacja zmiany poza systemem komorowym mózgu oraz brak nacieku strefy podwysięciółkowej mózgu czy — wg ostatnich badań — stosunkowo wysoki poziom całkowitego cholesterolu oraz jego frakcji HDL i LDL w surowicy krwi sprzed leczenia operacyjnego. Istotnym jest także fakt, iż pacjent w siódmym roku po leczeniu jest w bardzo dobrej kondycji fizycznej i psychicznej, bez żadnych ubytków neurologicznych, bez wznowy miejscowej czy rozsiewu nowotworowego którejkolwiek z chorób.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Ilek. Zdzisława Rugała

Zakład Radioterapii

Świętokrzyskie Centrum Onkologii

ul. Stefana Artwińskiego 3

25–734 Kielce

e-mail: dzidkaruga@op.pl

Otrzymano: 30 października 2018 r.

Przyjęto do druku: 8 grudnia 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onologii — Instytut: Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 2017.
2. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Molecular Med* 2014; 6: 1359–1370.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP i wsp. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–466.
5. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373: 1119–1132.
6. Ejma. M, Waliszewska-Prosół M, Hofman A i wsp. Rzadkie kliniczne odmiany glejaka wielopostaciowego. *Postępy Hig Med Dośw (online)* 2014; 68: 316–324.
7. Almairak F, Frenay M, Paquis P. Genetic diseases and glioblastomas. *Neurochirurgie* 2010; 56: 455–458.
8. Polivka J Jr, Polivka J, Holubec L i wsp. Advances in experimental targeted therapy and immunotherapy for patients with glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 2017; 37: 21–23.
9. Adeberg S, Bostel T, Konig L. A comparison of long-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival? *Oncology* 2014; 9: 95.
10. Jafari NF, Clarke JL, Weinberg V i wsp. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro Oncol* 2013; 15: 91–96.
11. Kimura M, Lee Y, Miller M i wsp. Glioblastoma multiforme: relationship to subventricular zone and recurrence. *Neuroradiol J* 2013; 26: 542–547.
12. Ohno Y, Nakashima J, Nagakami Y. Clinical implications of preoperative serum total cholesterol in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2014; 83: 154–158.
13. Liang R, Li J, Li M i wsp. Clinical significance of pre-surgical serum lipid levels in patients with glioblastoma. *Oncotarget* 2017; 8: 85940–85948.