

Chłoniak nieziarniczny jako wtórny nowotwór po terapii chrzęstniakomięsaka u 9-letniego chłopca – opis przypadku

Olga Zająć-Spychała¹, Katarzyna Derwich¹, Katarzyna Mazur-Melewska²,
Jacek Wachowiak¹

Wraz ze wzrostem odsetka dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, coraz bardziej istotny staje się problem odległych następstw leczenia, w tym wtórnych nowotworów. Pomimo rosnącego zainteresowania tym tematem, wciąż brak wystarczających danych na temat wpływu leczenia pierwszego pierwotnego nowotworu na powstawanie kolejnych nowotworów. Celem niniejszej pracy była prezentacja przypadku 9-letniego chłopca, u którego rozpoznano chrzęstniakomięsaka lewej kości strzałkowej, a następnie B-komórkowego chłoniaka nieziarnicznego, uznanego za wtórny nowotwór.

Non-Hodgkin lymphoma as a secondary malignancy in a 9-year old boy after previous therapy for chondrosarcoma – a case report

Parallel with achieving improved survivals, the number of patients who have been successfully treated for one cancer and develop a secondary malignant neoplasm (SMN) increases. Despite SMN-orientated research the exact influence of anticancer therapy on their development is still unclear. The aim of this paper is to present the case report of a 9-year old boy with chondrosarcoma of the left fibula who, after treatment for the primary tumour, developed a secondary malignancy – B-cell lymphoma involving the skeletal system.

Słowa kluczowe: chrzęstniakomięsak, wtórny nowotwór, chłoniak

Key words: chondrosarcoma, second neoplasm, lymphoma

Chrzęstniakomięsak to nowotwór złośliwy tkanki chrzęstnej najczęściej występujący w obrębie tkanek tułowia (zwłaszcza obręczy biodrowej) oraz bliższych części kończyn. Chrzęstniakomięsaki stanowią 11% rozpoznanych nowotworów układu kostnego [1] i są częściej rozpoznawane u starszych chorych, podczas gdy u pacjentów w wieku poniżej 20 lat stanowią rzadkość.

Równolegle do osiągania dłuższych przeżyć u pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej, zwiększa się odsetek chorych, którzy zapadają na nowotwory wtórne. Nowotwory te mają ogromne znaczenie kliniczne dla ustalenia stosunku korzyści do ryzyka w leczeniu onkologicznym, tym niemniej pomimo szerokiego zainteresowania tym zjawiskiem nie wiadomo, w jakim stopniu wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe wpływa na rozwój wtórnych nowotworów.

Poniżej przedstawiono nietypowy przypadek chłopca leczonego z powodu chrzęstniakomięsaka lewej kości

strzałkowej, u którego po zakończeniu terapii rozwinął się wtórny nowotwór - chłoniak z niedojrzałych limfocytów B, przebiegający z zajęciem układu kostnego.

Opis przypadku

U dziewięcioletniego chłopca stwierdzono guz kości strzałkowej lewej, utrzymujący się od około dwóch tygodni. W wywiadzie nie stwierdzono żadnego urazu tej okolicy, ale na kilka dni przed pojawieniem się masy guzowatej obserwowano uogólnione osłabienie oraz gorączkę do 40° Celsjusza. Wyniki rutynowych badań hematologicznych oraz funkcji wątroby i nerek, poziomy elektrolitów nie odbiegały od normy. Zdjęcie rentgenowskie kończyny dolnej lewej wykazało nieregularne pogrubienie okostnej wzdłuż bocznej powierzchni kości strzałkowej oraz guz w tkankach miękkich (mięśniach) ze zwapnieniami. Badanie rezonansu magnetycznego (MRI) wykazało obecność masy guzowatej o wymiarach 7,6 x 3,6 cm – hipointensywnej w obrazach T1-zależnych i hiperintensywnej w obrazach T2-zależnych; ulegającej wzmocnieniu po podaniu kontrastu. W badaniu scyntygraficznym

¹ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej

² Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu



Ryc. 1. Obraz rezonansu magnetycznego chrząstniakomięśaka w lewym podudziu

stwierdzono zwiększony wychwyt radioizotopu w opisywanym obszarze. Wykonano biopsję guza; materiał wybarwiono rutynowo hematoksyliną i eozyną i postawiono rozpoznanie *chondrosarcoma periosteale reg. fibulae sinistrae G2/G1*. Rozpoznanie to zostało potwierdzone w Zakładzie Chirurgii Ortopedycznej Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu. Włączono chemioterapię wielolekową według schematu VIDE zgodnie z zaleceniami EORTC, z adriamycyną (ADM), cisplatiną (CDDP) oraz kardioksanem (celem zapewnienia kardioprotekcji). Chory odpowiedział na leczenie, ale obserwowano wczesne powikłania chemioterapii, takie jak zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, leukopenia, małopłytkowość oraz niedokrwistość. Nie zastosowano radioterapii; usunięto guz w obrębie zdrowych tkanek oraz kontynuowano chemioterapię, niemniej dawki leków podane w trakcie ostatnich dwóch kursów leczenia chemicznego zostały zredukowane o 20% z powodu powikłań hematologicznych. Po zakończeniu leczenia wykonano kontrolne badania obrazowe, nie stwierdzając nawrotu choroby, ale już trzy miesiące po zakończeniu chemioterapii w badaniach tomografii komputerowej (KT) i MRI stwierdzono hipodensyjną zmianę o wymiarach 3,4 x 1,1 cm w obrębie bliższych przyczepów mięśniowych lewego podudzia. Zmiana ta została bezzwłocznie usunięta chirurgicznie, a na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono wznowę chrząstniakomięśaka. Ze względu na radykalny zabieg chirurgiczny i obserwowaną poprzednio toksyczność

leczenia, nie włączono dalszej chemioterapii. Dziesięć miesięcy po usunięciu wznowy chrząstniakomięśaka wykonano scyntyografię kości i stwierdzono rozsiane zmiany w obrębie całego układu kostnego z zajęciem szpiku kostnego, które potwierdzono wykonując badanie histopatologiczne materiału pozyskanego na drodze trepanobiopsji szpiku. Rozpoznano wtórny nowotwór – chłoniaka nieziarniczego, immunofenotypowo odpowiadającego chłoniakowi z niedojrzałych komórek B. Włączono leczenie zgodne z protokołem NB NHL-BFM 90. Pomimo wystąpienia wczesnych powikłań leczenia udało się uzyskać całkowitą remisję kliniczną (przy zaledwie częściowej remisji w MRI). Ze względu na stwierdzane w MRI cechy progresji w trakcie leczenia chemioterapią podjęto decyzję o intensyfikacji – zastosowano leczenie według protokołu ALL IC-BFM 2002 dla chorych o wysokim ryzyku, niemniej nie stwierdzono cech remisji. Ze względu na ponowne pojawienie się wczesnych powikłań chemioterapii, takich jak gorączka neutropeniczna, uszkodzenie wątroby, hiperlipidemia oraz biegunka nie udało się podać pełnego kursu intensywnej chemioterapii i zdecydowano o przejściu na chemioterapię podtrzymującą, obserwując stopniowe cofanie się zmian w obrazach MRI. W chwili obecnej pacjent zakończył leczenie podtrzymujące według ALL IC-BFM 2002. W badaniu MRI z listopada 2009 r. (tj. 44 miesiące od rozpoznania chłoniaka) nie stwierdzono progresji ani nawrotu chłoniaka.



Ryc. 2. Rozsiane zmiany w kościach z zajęciem szpiku kostnego.

Dyskusja

Chrzęstniakomięsak jest uznawany za nowotwór występujący u osób dorosłych. Rozpoznawany jest najczęściej pomiędzy 30 a 60 rokiem życia [1-3]. Istnieje zaledwie kilka doniesień dotyczących występowania chrzęstniakomięsaka u młodszych chorych. W niektórych doniesieniach sugerowano, że rokowanie u dzieci z rozpoznaniem chrzęstniakomięsaka jest gorsze niż u dorosłych [3], podczas gdy według innych autorów nie ma zależności od wieku różnic odnośnie rokowania [1]. W odróżnieniu od typowej dla wieku dorosłego najczęstszej lokalizacji chrzęstniakomięsaka w obrębie obręczy biodrowej Young i wsp. [3] podają, że u dzieci, tj. w przypadku niedojrzałego układu kostno-szkieletowego, najczęstszą lokalizacją są dystalne części kończyn.

U młodych pacjentów nowotworem złośliwym kości częstszym od chrzęstniakomięsaka jest kostniakomięsak chondroblastyczny, który wzięto pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u opisanego pacjenta. Kostniakomięsaki chondroblastyczne charakteryzują się obecnością cytologicznie atypowych osteoblastów i zaburzonych schematów powstawania zwapnień. W materiale pozyskanym z biopsji stwierdzono obecność atypowych chondrocytów w macierzy chondroidalnej oraz brak kostnienia. Rozpoznanie histopatologiczne chrzęstniakomięsaka zostało potwierdzone przez niezależnych patologów. Typowe objawy kliniczne obejmują ból i/lub obrzęk. U opisanego przez nas chorego nie stwierdzano tego typu objawów.

Wtórne nowotwory stanowią najpoważniejsze późne powikłania leczenia przeciwnowotworowego u dzieci [4]. Mogą być związane z agresywną chemioterapią bądź wynikać z uwarunkowań genetycznych. Leki przeciwnowotworowe podawane w opisanym przez nas przypadku mogły mieć wpływ na pojawienie się wtórnego chłoniaka. Niektórzy autorzy podają, że leki przeciwnowotworowe, takie jak środki alkilujące, antracykliny oraz alkaloidy *Vinca* (barwinka) mogą wpływać na powstawanie wtórnych nowotworów u chorych, którzy nie otrzymywali radioterapii [5-7].

W przeciwieństwie do opisywanego przez nas przebiegu choroby, u chorych pediatrycznych zazwyczaj obserwuje się występowanie nowotworów złośliwych kości jako schorzeń wtórnych do miejscowego napromieniania z powodu chłoniaków. Również czas do pojawienia się wtórnego nowotworu jest w przypadku opisanego przez nas chorego znamienne krótszy, niż zazwyczaj obserwowany okres kilku lat. Zajęcie układu kostnego w przebiegu chłoniaka z komórek B również stanowi kazuistykę u chorych z rozsianą postacią choroby.

W opisywanym przez nas przypadku diagnostyka różnicowa była wysoce skomplikowana. Remisję cytologiczną osiągnięto w odpowiednim momencie (+33 dzień), a jedynym badaniem pozwalającym na monitorowanie postępu choroby było badanie MRI. W oparciu o wyniki badań obrazowych różnicowano obserwowane zmiany z tkanką tłuszczową obecną w szpiku kostnym. Pomimo agresywnej chemioterapii zmiany obserwowane w MRI postępowały odwrotnie do procesu terapeutycznego, a w przerwach leczenia obserwowano cechy remisji zmian radiologicznych. Co więcej, kolejne badania biopsyjne pozyskiwane z kości nie wykazywały obecności komórek nowotworowych, w związku z czym uznano, że zmiany obserwowane w MRI były raczej związane z chemioterapią niż nawrotem chłoniaka.

Niezwykle rzadkie występowanie chrzęstniakomięsaków u młodych chorych w połączeniu z nietypową postacią wtórnego nowotworu uznano za kazuistykę. Niniejsza praca ma na celu podkreślić, że w przypadku każdego chorego niezbędna jest bardzo dokładna i wnikliwa diagnostyka.

Lek. Olga Zajac-Spychała

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii
Pediatrycznej
II Katedra Pediatrii UM w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań
e-mail: olga_zajac@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Mahesha V, Goyal R, Vaiphei K i wsp. Primary chondrosarcoma of ethmoid bone in a 6-year-old child. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 154-6.
2. Gupta K, Radhika S, Vasishta RK. Chondrosarcoma of calcaneum in a 12-year-old male patient: a case report. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 399-401.
3. Young CL, Sim FH, Unni KK i wsp. Chondrosarcoma of bone in children. *Cancer* 1990; 66: 1641-8.
4. Makis A, Polychronopoulou S, Haidas S. Osteosarcoma as a second tumor after treatment for primary non-Hodgkin's lymphoma in a child with ataxia-telangiectasia: presentation of a case and review of possible pathogenetic mechanisms. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 444-6.
5. Kingston JE, Hawkins MM, Draper GJ i wsp. Patterns of multiple primary tumors in patients treated for cancer during childhood. *Br J Cancer* 1987; 56: 331-8.
6. Kubota M, Sawada M, Watanabe K i wsp. Myelodysplastic syndrome presenting as third malignancy after non-Hodgkin's lymphoma and osteosarcoma. *Ann Hematol* 1997; 74: 95-97.
7. Uetsuka S, Kajiwara K, Suehiro E i wsp. T cell malignant lymphoma in the central nervous system after acute lymphoblastic leukemia in a child. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 486-9.

Otrzymano: 28 października 2010 r.

Przyjęto do druku: 10 stycznia 2011 r.