

Kostniakomięsak kości czołowej – przykład nowotworu indukowanego radioterapią

Frontal bone osteosarcoma – an example of malignant tumor induced by radiotherapy

JOANNA KOBIORSKA-NOWAK^{1/}, STANISŁAW BIEŃ^{1,3/}, JACEK GOŁĘBIEWSKI^{2/}

^{1/}Dział Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

^{2/}Oddział Neurochirurgii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

^{3/}Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy Jana Kochanowskiego w Kielcach

Wprowadzenie. Indukcja drugiego – pierwotnego nowotworu złośliwego, obok czynnika genetycznego, czy czynnika wspólnych kancerogenów, może być spowodowana pierwotnym leczeniem. Rola radioterapii w indukcji drugiego nowotworu znana jest od niemal 10 lat. Uszkodzenia genomu komórkowego subletalnymi dawkami promieniowania w obrębie tkanek objętych polami napromieniowania, prowadzą do mutacji komórek, których ostatecznym efektem może być powstanie komórki nowotworowej.

Opis przypadku. Prezentacja przypadku nowotworu indukowanego (osteosarcoma lewej kości czołowej) u 55-letniej chorej, która w 2-gim roku życia leczona była chirurgicznie i radioterapią z powodu guza (retinoblastoma) gałki ocznej lewej. Po weryfikacji histopatologicznej szybko rosnącego guza kości czołowej, chorą zakwalifikowano do leczenia skojarzonego (chirurgia + chemioterapia). W okresie 18 miesięcy chora była 2-krotnie reoperowana z powodu miejscowej wznowy kostniakomięsaka. Obserwacja przez 15 miesięcy po ostatnim leczeniu nie wykazała cech wznowy miejscowej, czy uogólnienia choroby nowotworowej.

Wnioski. Podany przypadek jest ilustracją rozwoju kostniakomięsaka w polu objętym napromienianiem kilkadziesiąt lat wcześniej. Zwraca on uwagę na konieczność czujności onkologicznej u chorych leczonych w przeszłości radioterapią.

Słowa kluczowe: *retinoblastoma, radioterapia, chemioterapia*

Introduction. The second primary malignant tumors, apart from genetic factor, or common carcinogenic exposure, can be induced by primary treatment. The role of radiotherapy in the second primary tumor induction has been known for nearly a century. Cellular genomic damages due to sublethal doses of radiation on tissues in the fields of radiotherapy, may lead to mutations, finally resulting in malignant transformation of affected cells.

Case report. Case presentation of induced malignant tumor (osteosarcoma of left frontal bone) in a 55-years-old female patient, who was treated in the 2nd year of her life due to retinoblastoma of left eye, with surgery and radiotherapy. After histological verification of quickly growing tumor of frontal bone, the patient was qualified for the surgical resection, followed by chemotherapy. During 18 months a patient was reoperated twice due to local recurrences of osteosarcoma. The 15-months observation after the last surgical intervention revealed no symptoms of local recurrence or distant progression of the tumor.

Conclusions. The case illustrates the development of osteosarcoma due to radiation exposure performed several dozen years earlier. The necessity of oncological vigilance, many years after radiotherapy, is underlined.

Key words: *retinoblastoma, radiotherapy, chemotherapy*

WSTĘP

Możliwość rozwoju nowotworu indukowanego jest istotnym elementem w rozważaniach nad odległymi skutkami leczenia radioterapią i winna być brana pod uwagę w odległej obserwacji klinicznej. W przypadku złośliwych nowotworów głowy i szyi radioterapia stosowana jako leczenie radykalne, bądź jako element planowego leczenia skojarzonego znajduje zastosowanie u ponad 50% chorych. Koncentracja dawki promieniowania zlokalizowana w obrębie masy guza ma, w wyniku szeregu zmian fizycznych i biologicznych w samej komórce, doprowadzić do śmierci komórek guza, zwłaszcza tych, które cechują się wysokim metabolizmem i wysoką zdolnością proliferacji. Mniejsze dawki promieniowania w szerszym marginesie wokół guza, czy w obrębie tzw. pól wlotowych powodują, że uszkodzenia komórek mają charakter pośredni, prowadząc do powstania mutacji, mogących powielać się w czasie kolejnych podziałów. Promieniowanie jonizujące prowadzące do uwolnienia znacznej ilości wolnych rodników w obrębie cytoplazmy komórki prowadzi do bezpośredniego uszkodzenia DNA jak też indukuje niestabilność chromosomów (translokacje, inwersje czy delecje). W wyniku kumulacji w genomie zmian, zaburzających kontrolę naturalnego cyklu komórkowego dojść może do powstania komórki nowotworowej [1-3]. Zjawisko to dotyczy przede wszystkim tkanek sąsiadujących z miejscem poddawianym napromienianiu.

Przypadek nowotworu indukowanego radioterapią u 55-letniej chorej, leczonej metodą skojarzoną (chirurgia+ radioterapia) z powodu siatkówczaka (*retinoblastoma* – Rb) gałki ocznej po stronie lewej we wczesnym dzieciństwie, przedstawiony został jako klasyczny przykład nowotworu indukowanego radioterapią.

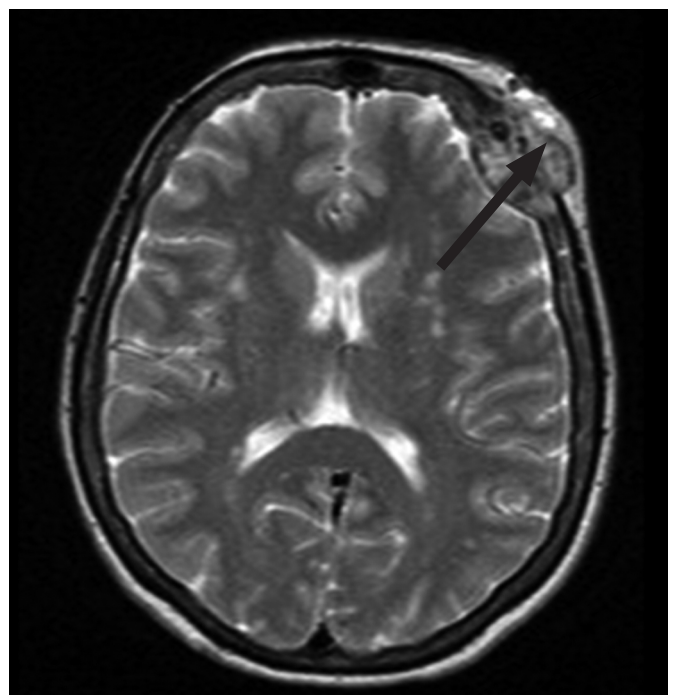
OPIS PRZYPADKU

Chora l. 55, (nr hist. chor. 1113211), zgłosiła się do Poradni Działu ORL Chirurgii Głowy i Szyi ŚCO w Kielcach (02.08.2006) z objawami szybko rosnącego guza (od ok. 6 tygodni) i bólów w lewej okolicy czołowej. W badaniu przedmiotowym widoczne zniekształcenie obrysów czaszki w okolicy guza czołowego – znaczne uwypuklenie, rozdęcie kości czaszki o wielkości ok. 3x4 cm, z bolesnością uciskową tej okolicy. Widoczne zdeformowanie obrysów i bliznowate zniekształcenia w okolicy lewego oczodołu (z protezą gałki ocznej). Chora podała w wywiadzie, że w 2-gim roku życia, z powodu siatkówczaka (*retinoblastoma*), miała usuniętą gałkę oczną z następową radioterapią. Pozostały wywiad bez istotnego znaczenia. Pacjntkara w bardzo

dobrym ogólnym stanie zdrowia, bez istotnych odchyień w badaniu przedmiotowym i podstawowych badaniach laboratoryjnych. Badania obrazowe: TK oraz MR ujawniły obecność guzowatej masy niszczącej strukturę kości czołowej i częściowo łuski kości skroniowej, wypełniającej światło zatoki czołowej lewej, przerywającej ciągłość tylnej ściany i wpuklającej się do przedniego dołu czaszki



Ryc. 1. TK nr 834481 (28.08.2006): Masa guza powodująca deformację tylnej ściany zatoki czołowej po stronie lewej (strzałka)



Ryc. 2. RM nr 831028 (26.08.2006): Masa guzowata na poziomie pogranicza k. czołowej i ciemieniowej na odcinku ok. 4 cm z widocznymi cechami ucisku lewego płąta czołowego (strzałka)

(ryc. 1 i 2). Naciek przechodzi do przedniego dołu czaszki powyżej oczodołu, obejmując pogranicze kości czołowej, ciemieniowej i łuski k. skroniowej, przemieszczając opony mózgowo-rdzeniowe w ww. okolicy. Widoczne są cechy ucisku lewego płata czołowego.

W znieczuleniu miejscowym wykonano biopsję otwartą, znajdując po przecięciu skóry, tkanki podskórnej, mięśnia skroniowego i okostnej, mięsisty, sinawo czerwony guz obficie krwawiący. Wynik biopsji (bad. hist-pat nr 161494/2006): *Osteosarcoma*.

Pacjentka po konsultacji neurochirurgicznej zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Kolejne cztery operacje przeprowadzono w Oddz. Neurochirurgii Woj. Szp. Zesp. w Kielcach (główny operator – trzeci autor). Wrzesień 2006 – resekcja guzowato zmienionej kości czołowej wraz z fragmentem opony twardej będącej w nacieku i uzupełnienie ubytku opony Tachosilem, a ubytku w kości płytką z Codofixu. Lipiec 2007 – usunięcie materiału alloplastycznego z powodu martwicy jałowej skóry ponad płytką. Martwica wystąpiła w trakcie kolejnego cyklu chemioterapii. Październik 2007 – z powodu wznowy reoperacja wymagająca szerszej niż pierwotnie resekcji i ponownie uzupełnienia, jak poprzednio, ubytku opony oraz ubytku pokrywy czaszki. Maj 2008 – chora trafiła z ponowną wznową guza o bardzo szybkiej progresji. Guz obejmował okolicę czołowo-skroniowo-ciemieniową lewą oraz szeroko podstawę przedniego dołu czaszki z wnikaniem do zatoki czołowej. Po wcześniejszym wykonaniu alloprotezy kości sklepienia i podstawy czaszki z obramowaniem oczodołu, chorą operowano ponownie. Guz usunięto całkowicie, przy towarzyszącym znacznym krwawieniu (obfita patologiczna sieć naczyniowa). Przebieg pooperacyjny powikłany wystąpieniem zaburzeń krążenia mózgowego wynikającego z redystrybucji przepływu krwi, z przejściowym prawostronnym niedowładem połowicznym i zaburzeniami świadomości oraz wystąpieniem w 15. dobie odmy powietrznej (odma prężna). Opisane zmiany neurologiczne wycofały się w większości po rehabilitacji.

Po pierwszej interwencji chirurgicznej uzupełniająca chemioterapia wg schematu AP 3 – ADR, DDP (Adriamycyna + Cisplatyna) – V kursów. Aktualnie chora bez cech wznowy, w stanie ogólnym średnim (apatia, spowolnienie – związane z zaburzeniami krążenia mózgowego po ostatniej operacji neurochirurgicznej). Czas obserwacji od ostatniej interwencji chirurgicznej 15 miesięcy.

OMÓWIENIE

Problem indukowania radioterapią drugiego nowotworu złośliwego (second malignant neoplasm – smn) jest przedmiotem dyskusji i tematem licznych doniesień – najczęściej kazuistycznych – pojawiających się w piśmiennictwie od kilkudziesięciu lat [1,4-12]. Pierwsze doniesienie na temat powstania mięsaków tkanek miękkich, jako nowotworu będącego skutkiem ubocznym radioterapii, opublikował Marie i wsp. w 1910 r. [10], a następnie Beck w 1922 r. [11]. Cahan i wsp. w 1948 r. podjął próbę zdefiniowania kryteriów rozpoznawania mięsaków powstałych w wyniku radioterapii [12], zaś swoje doświadczenia podsumował 50 lat później na łamach „Cancer” [13]. Problemem podstawowym, wokół którego nadal toczy się dyskusja, jest brak jednoznacznego rozróżnienia nowotworu indukowanego od rozwijającego się spontanicznie, drugiego pierwotnego ogniska nowotworowego [1], a zatem trudność w rzeczywistym oszacowaniu ryzyka tego zjawiska. Powszechnie przyjmuje się, że najczęstsze nowotwory indukowane to mięsaki, bardzo rzadkie w obrębie głowy i szyi. Nie ma histopatologicznych cech, które pozwoliłyby odróżnić guzy rozwijające się „de novo” od guzów indukowanych wcześniejszą radioterapią. Ryzyko indukowanego smn kalkulowane jest najczęściej w oparciu o porównawczą analizę populacji leczonej i nie leczonej radioterapią. Ocena taka napotyka na wiele trudności z uwagi na złe wyniki odległe leczenia onkologicznego u znacznego odsetka chorych [1]. Wykrycie smn ma związek z rodzajem zastosowanego leczenia (radioterapią), ale też długością okresu obserwacji po leczeniu. Olsen i wsp. analizując 45 letni okres obserwacji (1943-1987), u ponad 30-tysięcznej populacji z pierwotnym nowotworem przed 20 rokiem życia, wyłonili grupę 238 pacjentów, u których łącznie znaleziono 247 drugich pierwotnych nowotworów (smn). W analizowanej grupie wykazali, że ryzyko powstania smn wzrastało w czasie obserwacji, a najwyższy poziom relatywnego ryzyka występował po 10 latach [14]. Wg Trana i wsp. [15] u ok. 5% pacjentów leczonych radioterapią z powodu nowotworów głowy i szyi, w odległej obserwacji rozwinię się mięsak (najczęściej osteosarcoma). Czynnikiem, nie do końca rozpoznany jest też brak dostatecznej wiedzy na temat genetycznej predyspozycji do rozwoju smn w konkretnych przypadkach. Wiadomym jest, że dzieci z genetycznymi uwarunkowaniami nowotworów w przypadku retinoblastoma, w większości z obustronnym siatkówczakiem (Rb) [16-18], czy w przypadkach neurofibromatozy typu 1 (NF-1) i typu 2 (NF-2) [19], mają większą predyspozycję do rozwoju smn i czasami są z takich analiz wykluczone [19]. Drugie pierwotne nowotwory (smn) mogą

powstać po leczeniu szeregu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego [9,19,20], guza nerki Wilmsa [9,21] czy nowotworów klatki piersiowej [22].

Indukowany kostniakomięsak (osteosarcoma) jest najczęstszym drugim nowotworem złośliwym (smn) rozwijającym się w ciągu 20 pierwszych lat po leczeniu litych guzów wieku dziecięcego [4]. Stwierdzono, iż osteosarcoma najczęściej rozwija się jako nowotwór wtórny po leczeniu retinoblastoma, mięsaka Ewinga, mięsaków tkanek miękkich [6,8,22], w mniejszym odsetku w chorobie Hodgkina, czy guzach mózgu [8].

Indukowany kostniakomięsak u dzieci poddanych leczeniu radioterapią z powodu (Rb) może rozwinąć się po różnym okresie od zakończenia terapii. Maes i wsp. opisuje dwa przypadki pacjentów z obustronnym Rb, u których rozwinął się kostniakomięsak po przeszło dziesięciu latach od leczenia guza pierwotnego [22]. Leczenie siatkówczaka (retinoblastoma) może również prowadzić do indukcji smn innych niż osteosarcoma, takich jak guz mózgu czy czerniak złośliwy [16,17]. Ryzyko rozwoju osteosarcoma zwiększa się liniowo wraz z dawką promieniowania [6,22], a leczenie skojarzone z chemioterapią wzmacnia dodatkowo ryzyko indukcji drugiego nowotworu [4,22]. Indukowany kostniakomięsak może mieć wieloogniskowy charakter [25], zaś sama lokalizacja smn nie koniecznie musi odpowiadać pierwotnemu polu objętemu napromienianiem [20]. Radioterapia może też być czynnikiem indukującym wystąpienie nowotworów

rozrostowych układu chłonnego [13]. Radioterapia stosowana u młodych chorych, z relatywnie dobrze rokującymi nowotworami, zawsze wiąże się z ryzykiem rozwoju smn, stąd zalecany jest follow-up tych pacjentów bez określenia limitu czasu [6,20,22,23,24,27].

Inne, rzadziej spotykane, wtórne nowotwory złośliwe indukowane radioterapią podawane są na ogół jako opisy kazuistyczne – *ca basocellulare cutis* [19,28], *melanoma malignum* [28], *malignant fibrous histiocytoma* [19], *dermatofibrosarcoma*, *leiomyosarcoma*, *carcinoma mucoepidermale*, *chronic leukemia*, *adenocarcinoma colonis*, *lung cancer*, *papilloma et follicularae thyroid carcinoma* [29-32], czy *meningioma*, bądź *glioma* [19].

W naszym przypadku na podkreślenie zasługuje bardzo długi okres (53 lata) między pierwotnym leczeniem radioterapią i wystąpieniem indukowanego drugiego nowotworu.

WNIOSKI

1. W kwalifikacji do leczenia radioterapią winno być brane pod uwagę ryzyko indukcji drugiego nowotworu.
2. Prawdopodobieństwo powstania drugiego pierwotnego nowotworu dotyczy tkanek, które znalazły się w polu radioterapii i zwiększa się w miarę upływu czasu.

* Oświadczamy, że w czasie badań były przestrzegane prawa pacjentów zgodnie z Konwencją Helsińską.

Piśmiennictwo

1. Milecki P. Wybrane aspekty objawów ubocznych radioterapii nowotworów głowy i szyi. Postępy w chirurgii głowy i szyi 2004; 1(5): 15-32.
2. Milecki P, Szyfter K, Skowronek J. Popromienne ryzyko indukcji nowotworu związane z radioterapią (3D CRT i IMRT) nowotworów głowy i szyi. Otolaryngol Pol 2004; 58(5): 887-93.
3. Milecki P, Kwias Z. Ryzyko wyindukowania nowotworu złośliwego po radioterapii z powodu raka stercza. Urolog Pol 2005; 58(4): 253-6.
4. DeVathaire F, Francois P, Hill C, Schweisguth O, Rodary C, Sarrazin D i wsp. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of second malignant neoplasms after cancer in childhood. Br J Cancer 1989; 59(5): 792-6.
5. Li FP. Second malignant tumors after cancer childhood. Cancer 1977; 40(4): 1899-902.
6. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C i wsp. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. Int J Cancer 1998; 77(3): 370-7.
7. Morris B, Williams W, Shuttleworth GN. Osteosarcoma after external beam radiation therapy for recurrent choroidal melanoma. Ophthal Plast Reconstr Surg 2006; 22(4): 301-2.
8. Koshy M, Paulino AC, Mai WY, Teh BS. Radiation – induced osteosarcomas in the pediatric population. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(4): 1169-74.
9. Paulino AC, Fowler BZ. Secondary neoplasms after radiotherapy for childhood solid tumor. Pediatr Hematol Onkol 2005; 22(2): 89-101.
10. Marie P, Clunet J, Raulot-Lapointe JG. Contribution a l'etude du development des tumeurs, malignes sur les ulceres de roentgen. Bull Assoc Fr Etude Cancer 1910; 3: 406.
11. Beck A. Zur frage des Roentgenosarkomas, Zugleich ein Beitrag zur pathogenese des sarcomas. Munch Med Wochenschr 1922; 69: 623-5.
12. Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone. Cancer 1948; 1: 3-29.
13. Cahan WG. Radiation-Induced Sarcoma – 50 Years Later. Cancer 1998; 82(1): 6-7.

14. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M i wsp. Second cancer. Risk of second malignant neoplasm persons with cancer in childhood or adolescence. *Ugeskr Laeger* 1994; 156(32): 4565-71.
15. Tran LM, Mark R, Meyer R, Calcaterra TC, Parker RG. Sarcomas of the head and Neck. Prognostic factors and treatment strategies. *Cancer* 1992; 70: 169-75.
16. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 357-63.
17. Eng C, Li FP, Abramson DH, Wong FL, Goldman MB, Seddon J i wsp. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(14): 1121-8.
18. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M i wsp. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278(15): 1262-7.
19. Broniscer A, Ke W, Fuller CE, Jianrong W, Gajjar A, Kun L. Second neoplasms in pediatric patients with primary central nervous system tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2004; 100(10): 2246-52.
20. Buyukpamukcu M, Varan A, Yazici N, Akalan N, Söylemezoğlu F, Zorlu F i wsp. Second malignant neoplasms following the treatment brain tumors in children. *J Child Neurol* 2006 May; 21(5): 433-6.
21. Li FP, Yan JC, Sallan S, Cassady JR Jr, Danahy J, Fine W i wsp. Second neoplasms after Wilms, tumor in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71(6): 1205-9.
22. Rubino C, Shamsaldin A, Le MG, Labbé M, Guinebretière J-M, Chavaudra J, de Vathaire F. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3): 277-88.
23. Maes P, Brichard B, Vermeylen C, Cornu G, Ninane J. Primary and secondary osteosarcoma of the face a rare childhood malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30(3): 170-4.
24. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG i wsp. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004; 110(10): 87-93.
25. Potepan P, Luksch R, Sozzi G, Testi A, Laffranchi A, Danesini GM i wsp. Multifocal osteosarcoma as a second tumor after childhood retinoblastoma. *Skeletal Radiol* 1999; 28(7): 415-21.
26. Tarcikowska M, Łyczek J. Nowotwory popromienne w przebiegu ziarnicy złośliwej leczonej napromienianiem. *Pol Przegl Radiol* 1992; 56(3-4): 104-6.
27. Kaczmarek-Borowska B, Korobowicz E, Furmanik F, Andrzej Sieracki, Małgorzata Zdunek, Marek Sawicki. Mięsak tkanek miękkich jako nowotwór popromienny powstały w wyniku radioterapii raka szyjki macicy. *Wiad Lek* 2004; 57: 7-8.
28. Gold GD, Neglia JP, Dusenbery KE. Second neoplasms after megalovoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003; 97(10): 2588-96.
29. Gow KW, Lensing S, Hill DA, Krasin MJ i wsp. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: An institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2003; 38(11): 1574-80.
30. Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N i wsp. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97(10): 2397-403.
31. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E, Hawkins M i wsp. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999; 159(22): 2713-19.
32. Kaczmarek-Borowska B, Korobowicz E, Pęszyński J. Rak tarczycy w wyniku leczenia napromienianiem twardzieli krtani. *Wiad Lek* 1985; 38:1093-6.