

Rabdomiosarkom mediastinuma: prikaz primera

Živa Pohar - Marinšek

Izvleček

Rabdomiosarkom je redek sarkom mehkih tkiv, ki se najpogosteje pojavlja pri otrocih in mladih odraslih. Izredno redko zraste v mediastinumu – v zadnjih 14 letih je bilo objavljenih le 15 primerov. V prispevku je prikazan primer rabdomiosarkoma mediastinuma pri 20-letnem fantu, pri katerem se je bolezen začela z vročino, kašljem, znojenjem in bolečino v hrbtu. Sprejet je bil zaradi suma na pljučnico. Vzorec plevralne tekočine je bil poslan na citopatološki pregled. Na podlagi morfologije in imunocitokemičnega barvanja smo postavili diagnozo rabdomiosarkoma, ki je bila potrjena s histološko preiskavo mediastinalnega tumorja. Bolnika so zdravili s kemoterapijo, po kateri se je obseg bolezni časno zmanjšal. Po sedmih mesecih je prišlo do napredovanja in bolnik je umrl deset mesecev po postavitvi diagnoze. Primerjava našega bolnika z opisi iz literature pokaže, da je primer podoben do sedaj objavljenim po starosti, spolu, začetnih simptomih, razširjenosti ob diagnozi in preživetju. Prispevek pokaže, kako pomembna je citopatološka preiskava za hitro razjasnitev diagnoze, saj je šele citopatološki dokaz zasevkov v plevralnem prostoru postavil sum, da gre za proces v mediastinumu, ki ga fizikalni pregled in rentgenska slika prsnega koša nista odkrili.

Uvod

Rabdomiosarkom (RMS) je sarkom mehkih tkiv, ki se pojavlja v vseh življenjskih obdobjih, vendar je najpogostejši v otroštvu med 2. in 6. letom (1). Drugi vrh je pri mladih odraslih med 14. in 18. letom. Sarkomi mehkih tkiv so med malignimi obolenji otrok šele na sedmem mestu, najpogostejši med njimi pa je RMS, ki predstavlja približno 60 % vseh primerov (2). V Sloveniji je stopnja incidence vseh sarkomov mehkih tkiv v otroški dobi 7,7/milijon otrok, stopnja incidence RMS pa je 5,9/milijon otrok (3). Zbolevanje odraslih za sarkomi mehkih tkiv je sicer pogostejše (stopnja incidence je 29,6/milijon), vendar je odstotek RMS precej manjši kot pri otrocih (stopnja incidence je 1,1/milijon odraslih). Zaradi majhne incidence se z RMS celo v onkoloških centrih malokrat srečujemo. V 15-letnem obdobju, med 1983 in 1997, je v Sloveniji za RMS zbolelo 35 otrok in 27 odraslih. Majhno število primerov je ovira pri nabiranju izkušenj, ki so potrebne za prepoznavanje in uspešno zdravljenje redkih in hkrati raznolikih tumorjev, kakršen je RMS.

Klinični podatki bolnika

Pri 20-letnem fantu se je bolezen začela z bolečino v hrbtu, vročino do 38 °C, dražečim kašljem in znojenjem. Po zdravljenju z antibiotiki se mu je stanje prehodno izboljšalo, nato pa so se simptomi ponovili, pridružila se je še dispnea ob manjšem naporu. Bolnika so sprejeli v Center za pljučne bolezni Kliničnega centra v Ljubljani. Ugotovili so obojestranski plevralni izliv; punktirali so ga in vzorec poslali na

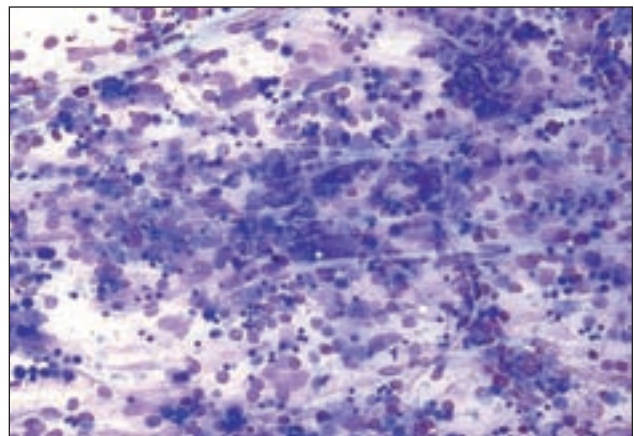
citopatološko preiskavo. Na rentgenskih posnetkih prsnega koša mediastinum ni bil videti razširjen (slika 1). Delovna diagnoza je bila pljučnica.



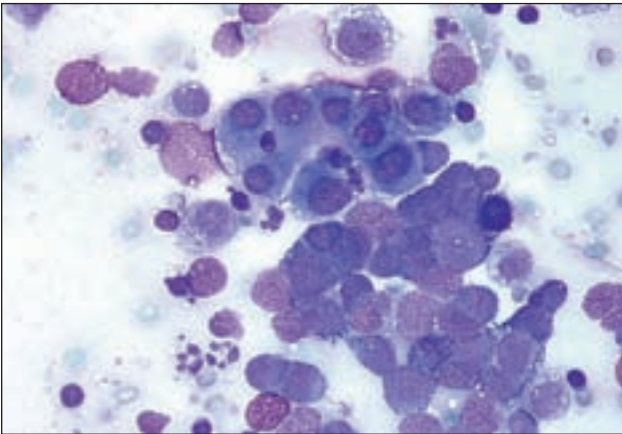
Slika 1. Obojestranski plevralni izliv, nedvomnih razširitev zgornjega mediastinuma ni.

Citopatološka preiskava

Iz vzorca plevralnega izliva smo napravili sediment, ki je bil zelo celularen, vendar so bile številne celice močno degenerirane. Prevladovala so gola jedra, za katere ni bilo mogoče reči, katerim celicam pripadajo (slika 2). Med golimi jedri so bili mezotelijske celice, makrofagi in limfociti pomešani

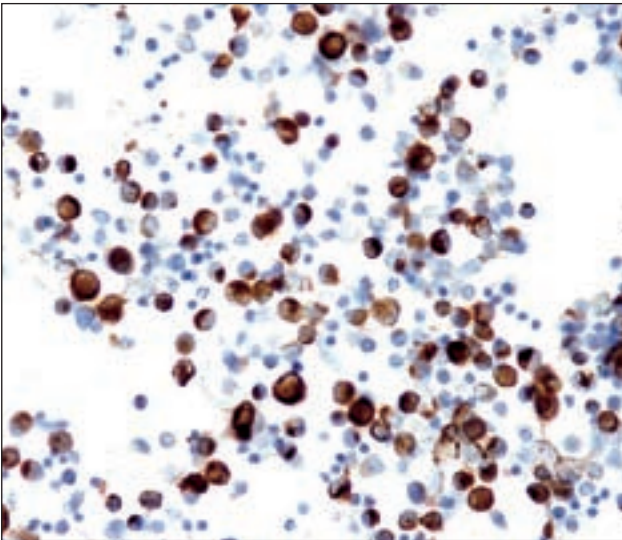


Slika 2. Številne disociirane in delno degenerirane celice, ki jih je težko prepoznati, saj prevladujejo gola jedra. Giemsa, x 20.



Slika 3. Predel z ohranjenimi mezotelijskimi in tumorskimi celicami. Giemsa, x 60.

z morfološko še ohranjenimi tumorskimi celicami (slika 3). Slednje so ležale predvsem disociirano, celične skupine so bile redke in drobne. Le na podlagi morfologije celic ni bilo mogoče opredeliti tumorske vrste, saj imajo lahko podoben morfološko sliko limfomi, nekatere vrste sarkomov in karcinomov. Zato smo opravili imunocitokemična barvanja, s katerimi se dokaže prisotnost ali odsotnost nekaterih antigenov, kar omogoča zanesljivejšo opredelitev vrste tumorja. Tumorski označevalci limfatične celične vrste so bili negativni, enako tudi označevalci epitelijev neoplazem. Označevalec mišične diferenciacije dezmin je bil močno pozitiven (slika 4), šibko pozitivna je bila tudi reakcija na CD99, ki naj bi bila specifična za celice tumorjev iz skupine Ewing/PNET.



Slika 4. Imunocitokemična reakcija na dezmin je pozitivna v tumorskih celicah, x 20.

Nadaljnji potek dogajanja

Takoj po morfološkem pregledu vzorca in pred rezultati imunocitokemičnih barvanj smo orientacijski izvid sporočili po telefonu. Takrat smo lahko z gotovostjo potrdili le maligno

naravo bolezni. Predvidevali smo, da ima bolnik tumor v mediastinumu, čeprav ga ni bilo videti na rentgenskih slikah in mediastinum celo ni bil videti razširjen. Glede na celično morfologijo, lokacijo bolezni in bolnikovo starost se nam je zdela najverjetnejša diagnoza visoko maligne neHodgkinov limfom. Naslednji dan smo dobili izvide imunocitokemičnih barvanj in takrat smo lahko postavili dokončno diagnozo RMS. Glede na morfologijo celic smo domnevali, da gre za alveolarni tip RMS. Ker smo citopatologi posumili, da gre za mediastinalni tumor, so takoj napravili CT toraksa in ta je našo domnevo potrdil. Tumor je ležal v sprednjem mediastinumu in vraščal skozi interkostalne prostore parasternalno pod pektoralno mišico (slika 5). Vračanje v prepono ni bilo povsem prepričljivo, vidni pa sta bili povečani retroperitonealni bezgavki.



Slika 5. CT toraksa prikaže tumor v sprednjem mediastinumu.

Zaradi nenavadnega mesta bolezni so kolegi želeli citopatološko diagnozo potrditi pred začetkom zdravljenja. Napravljena je bila punkcija mediastinalnega tumorja z debelo iglo za histološko preiskavo in istočasno še s tanko iglo za citopatološko preiskavo. V citoloških vzorcih so bile tumorske celice enake kot v vzorcu plevralnega izliva, le da so bile lepše ohranjene (slika 3). Histološka preiskava je potrdila citopatološko diagnozo alveolarnega RMS.

Bolnika so na Onkološkem inštitutu začeli zdraviti s kemoterapijo po shemi VAIA (vincristin, actinomycin, ifosfamid, doxorubicin). Po dveh krogih kemoterapije je prišlo do popolne remisije na plevri, po štirih krogih pa do popolne remisije v retroperitoneju in delne remisije v mediastinumu. V sedmih mesecih je bolnik prejel deset krogov kemoterapije. Takrat pa se je pojavila subfebrilna temperatura, ugotovili so povišano vrednost LDH in CRP, s CT-preiskavo pa postavili sum, da je bolezen napredovala v trebuhu. V mediastinumu bolezen ni napredovala. Kmalu se je pojavil ascites, v katerem smo s citološko preiskavo potrdili prisotnost malignih celic, enako smo potrdili tudi v vzorcu aspiracijske biopsije s tanko iglo retroperitonealne bezgavke. Uvedena je bila kemoterapija drugega reda (etopozit in karboplatin). Bolnik je prejel dva polna kroga te terapije, v tretjem pa zaradi slabega splošnega stanja le polovični odmerek. Umril je deset mesecev po postavitvi diagnoze.

Diskusija

Pri otrocih med 2. in 6. letom RMS najpogosteje zraste v predelu glave in vratu, od tega v 46 % v orbiti. Po pogostosti sledijo genitourinarni predel, okončine, trup, retroperitonej. Pri starejših otrocih in mladih odraslih do 18. leta je najpogostejša lokacija genitourinarni predel, druge so redke (1).

Intratorakalno lahko RMS zraste v pljučih, bronhijih, srcu, torakalni steni ali v mediastinumu (4). V literaturi so opisani razmeroma redki primeri RMS mediastinuma. Poleg tega je natančnost podatkov glede lokacije včasih lahko vprašljiva, saj so tumorji ob diagnozi praviloma že veliki in je težko zanesljivo ugotoviti, ali izvirajo iz torakalne stene in se širijo v mediastinum ali pa so res vzniknili znotraj mediastinuma. Suster et al., ki je leta 1994 opisal štiri primere RMS mediastinuma, je v diskusiji podal tudi pregled literature (5). Prvi primer naj bi leta 1936 opisala Fox in Hospers (6). Do leta 1982 je Suster našel še poročila devetih primerov, vendar opozarja, da nekateri primeri v starejši literaturi danes morda ne bi bili priznani kot RMS, ker je v novejšem času tehnologija diagnostike sarkomov v patologiji močno napredovala. Zagotovo lahko upoštevamo ugotovitve Komiteja za medskupinsko preučevanje RMS, ki so jih objavili Crist et al. leta 1982 (7). Med 646 primeri intratorakalnih sarkomov otrok in mladih odraslih so našli le osem primerov RMS mediastinuma. V novejši literaturi sem poleg poročila Susterja našla še tri poročila o RMS mediastinuma, skupno torej sedem primerov iz zadnjih 14 let (4, 8, 9).

Kljub pičlim izkušnjam z mediastinalnim RMS pa do sedaj zbrani podatki kažejo, da imajo bolniki s to vrsto sarkoma nekatere skupne značilnosti. Primer našega bolnika je do sedaj opisanim primerom podoben po spolu, starosti, klinični sliki in stadiju bolezni. Zdi se, da so mediastinalni RMS pogostejši pri moških, in sicer pri starejših otrocih in mladih odraslih. Med osmimi primeri, ki jih je objavil Crist s sodelavci (7), in sedmimi objavljenimi primeri v zadnjih 14 letih, je bilo 12 moških in tri ženske. Starost bolnikov se je gibala od enega do 42 let, 12/15 je bilo starejših od osem let. Tudi klinična slika našega bolnika je bila podobna, kot opisuje literatura. Šest od sedmih bolnikov, za katere so navedeni natančnejši klinični podatki, je imelo dispneo, štirje tudi kašelj in dva še bolečino v toraksu. Pet od sedmih bolnikov je imelo plevralni izliv. Pri ugotavljanju razširjenosti bolezni ob postavitvi diagnoze so v 14/15 primerov dokazali širjenje bolezni zunaj mediastinuma (pljuča, hemitoraks, retroperitonej), enako kot pri našem primeru.

Preživetje bolnikov z RMS je odvisno od več dejavnikov. Najpomembnejši napovedni dejavnik je razširjenost bolezni, pomembni pa so še velikost, mesto rasti in histološka zgradba primarnega tumorja. Pred začetkom zdravljenja je treba določiti stadij bolezni, ker je od njega odvisna intenzivnost zdravljenja. Način določanja stadija bolezni se je pri RMS z leti spreminjal. Z uvedbo multimodalne kemoterapije v kombinaciji z radioterapijo in opuščanjem kirurgije kot primarnega načina zdravljenja je Komite za medskupinsko preučevanje RMS leta 1994 priporočil uporabo prilagojene klasifikacije TNM, ki upošteva mesto rasti tumorja, velikost in razširjenost (10). Tako so na primer RMS glave in vratu, vključno z orbito, a brez parameningealne lokacije, v prvi skupini z najboljšo prognozo ne glede na velikost ali lokalno razširjenost tumorja. Povprečno petletno preživetje v tej skupini je 93 % (11). RMS

mediastinuma ne glede na velikost in lokalno razširjenost, a brez oddaljenih zasevkov, spada v tretjo prognostično skupino, ki ima 73 % povprečno petletno preživetje. Če so ob postavitvi diagnoze dokazani oddaljeni zasevki, je to že četrti stadij in petletno preživetje je le 30 %. Med 15 primeri iz literature sta dva bolnika preživela tri oz. štiri leta, devet jih je umrlo v enem letu, ker je večina imela četrti stadij bolezni ob diagnozi, za štiri pa ni podatkov. Za primerjavo naj navedem še podatke o preživetju otrok z RMS v Sloveniji. Celokupno petletno preživetje 21 otrok z RMS med 1974 in 1985 je bilo 57 %. Preživetje 30 otrok, zdravljenih med 1986 in 1996, pa je bilo 70 % (12).

Pri večini sarkomov vpliva na preživetje tudi stopnja diferenciacije, ki jo imenujemo gradus tumorja. RMS je v tem pogledu izjema, saj stopnja diferenciacije nima napovednega pomena, napovedno vrednost pa ima histološki podtip. Dokazano je bilo, da alveolarni tip RMS neodvisno slabo vpliva na preživetje pri bolnikih z nemetastatsko boleznijo (13), zato je treba bolnike z alveolarnim RMS intenzivneje zdraviti tudi v prvem in drugem stadiju (11).

Moderno zdravljenje drobnoceličnih okrogloceličnih tumorjev otroške dobe temelji na predoperativni multimodalni kemoterapiji. Zaželeno je, da je natančna diagnoza postavljena čim prej in kar najmanj travmatsko, zato ima v predoperativni diagnostiki zagotovo svoje mesto citopatologija. Diagnostika drobnoceličnih okrogloceličnih tumorjev je zahtevna tako v citologiji kot v histologiji. Morfološko so si namreč ti tumorji zelo podobni, težko jih je ločiti tudi od visoko malignih neHodgkinovih limfomov in od nekaterih vrst karcinomov. Dodatna težava so še redki primeri fokalne diferenciacije tumorskih celic v drugo nosološko entiteto, kot je glavina tumorja (rabdomioplastna diferenciacija znotraj drugih sarkomov, kot so nevroblastom, plevropulmonalni blastom, germinativni tumor, liposarkom ali nefroblastomska diferenciacija znotraj germinativnega tumorja). Danes je v patologiji nujna uporaba dodatnih diagnostičnih tehnik, kot so imunocitokemična barvanja, imunofenotipitacija s pretočnim citometrom in molekularna diagnostika, čeprav nekoliko podaljšajo diagnostiko in podražijo storitve. Imunocitokemično dokazovanje celičnih antigenov nam je v veliko pomoč, vendar problema ne reši vselej, lahko pa je celo zavajajoče. Antigeni namreč niso strogo specifični za posamezno vrsto tumorja, poleg tega niso vedno prisotni. Za pravilno interpretacijo dobljenih rezultatov je zato treba imeti lastne izkušnje na čim večjem številu vzorcev. Z analizo rezultatov svojega dela smo ugotovili, da smo v 87 % primerov postavili zanesljivo diagnozo RMS iz vzorcev aspiracijske biopsije s tanko iglo primarnega tumorja (14). V 80 % lahko iz celičnega vzorca tudi razlikujemo med embrionalnim in alveolarnim tipom RMS (15). Kot je razvidno iz opisa primera našega bolnika in iz navedene literature, je mogoče postaviti diagnozo RMS tudi iz plevralnega izliva (9, 16, 17).

Sklep

Citopatologija je koristna diagnostična metoda za dokaz primarne in metastatske maligne bolezni in bolnika ne obremenjuje. Majhnost vzorca včasih lahko ovira postavitev natančne diagnoze. Vendar lahko kljub temu v številnih primerih postavimo natančno diagnozo, v večini primerov pa lahko klinika z orientacijsko diagnozo usmerimo na pravo pot.

Literatura

1. Pizzo PA, Poplack DG, Horowitz ME, Hay DM, Kun LE. Solid tumors of childhood. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, uredniki. *Cancer: principles and practice of oncology*; 4. izdaja Filadelfija: J. B. Lippincott Co.; 1993. str. 1738–1791.
2. Petrič-Grabnar G, Jereb B, Mihevc-Srakar N, Zwitter M, Anžič J, Dolničar M. Zdravljenje rhabdomyosarkoma pri otrocih: izkušnje centra za otroško onkologijo v Ljubljani v obdobju 1974–1985. *Med Razgl* 1987; 26: 619–24.
3. Izpis iz Registra raka za Slovenijo za obdobje 1983 do 1997, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija; 2000 (Podatki neobjavljeni v tiskani obliki).
4. Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Chasen MH. Primary thoracic sarcomas. *Radiographics* 2002; 22: 621–637.
5. Suster S, Moran CA, Koss MN. Rhabdomyosarcomas of the anterior mediastinum: Report of four cases unassociated with germ cell, teratomatous, or thymic carcinomatous components. *Hum Pathol* 1994; 25: 349–56.
6. Fox JP, Hoppers CA. Solid teratoid tumors of the anterior mediastinum. *Am J Clin Cancer* 1936; 28: 273–90.
7. Crist WM, Raney RB, Jr, Newton, Lawrence W, Tefft M, Foulkes M A. Intrathoracic soft tissue sarcomas in children. *Cancer* 1982; 50: 598–604.
8. McDermot VGM, Mackenzie S, Hendry GMA. Case report: primary intrathoracic rhabdomyosarcoma: a rare childhood malignancy. *Brit J Radiol* 1993; 66: 937–41.
9. Cohen I, Loberant N, King E, Herskovits M, Sweed Y, Jerushalmi J. Rhabdomyosarcoma in a child with massive pleural effusion: cytological diagnosis from pleural fluid. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 125–128.
10. Lawrence Jr. W, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: A report of the Intergroup rhabdomyosarcoma study group. *Cancer* 1997; 80: 1165–70.
11. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C et al. The third international rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 610–30.
12. Twenty-three years of experience in the management of childhood rhabdomyosarcoma in Slovenia. *Med Pediatr Oncol* 2000; 40: 118–19.
13. Newton WA, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, vanUnnik AJM, Hamoudi AB, et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification – An international rhabdomyosarcoma study. *Cancer* 1995; 76: 1073–85.
14. Pohar-Marinšek Ž, Anžič J, Jereb B. Value of fine needle aspiration biopsy in childhood rhabdomyosarcoma: twenty-six years experience in Slovenia. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 416–20.
15. Pohar-Marinšek Ž, Bračko M. Rhabdomyosarcoma. Cytomorphology, subtyping and differential diagnostic dilemmas. *Acta Cytol* 2000; 44: 524–32.
16. Thompson KS, Jensen JD, Bhoopalam N, Reyes CV. Pleural effusion cytology of embryonal rhabdomyosarcoma. *Diagn Cytopathol* 1997; 16: 270–73.
17. Theunissen P, Cremers M, van der Meer S, Bot F, Bras J. Cytologic diagnosis of rhabdomyosarcoma in a child with pleural effusion. A case report. *Acta Cytol* 2004; 48: 249–53.