

# Központi idegrendszeri atípusos teratoid/rhabdoid tumor

Hauser Péter,<sup>1</sup> Slowik Felicia,<sup>2</sup> Babosa Mária,<sup>1</sup> Bognár László,<sup>2</sup>  
Fazekas Ilona,<sup>2</sup> Schuler Dezső<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekklinika,  
<sup>2</sup>Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

Az atípusos teratoid/rhabdoid tumor elsősorban 2 éves kor alatt jelentkező, ritka, rendkívül rossz prognózisú központi idegrendszeri daganat, melynek pontos felismerése gyakran okoz differenciáldiagnosztikai nehézségeket. Szövettanilag a rhabdoid sejtek jelenléte, immunhisztokémiailag a szinte mindig megjelenő vimentin-, SMA- (smooth muscle actin), EMA- (epithelial membrane antigen), az esetek jelentős részében észlelhető cytokeratin- és GFAP- (glial fibrillary acidic protein) pozitivitás, illetve a csírasejtmarker AFP- ( $\alpha$ -foeto-protein) és hCG- (human-choriagonin) negativitás, citogenetikailag pedig az aberráns 22-es kromoszóma jellemzi. Egy 1,5 hónapos leánycsecsemő esete kapcsán, akit 8 hónappal az első tünetek jelentkezése után veszítettünk el, a diagnosztikai lehetőségekre és a megoldatlan terápiára hívjuk fel a figyelmet. *Magyar Onkológia 44:285–288, 2000*

The atypical teratoid/rhabdoid tumour is a rare type of tumours of central nervous system appearing usually under 2 years of age, bearing a rather bad prognosis and it may cause serious differential diagnostic problem. The tumour is characterized histologically by the presence of the rhabdoid cells, immunohistochemically by vimentin, SMA, EMA positivity, the frequent presence of cytokeratin, GFAP positivity, but germ cell markers: AFP, hCG negativity, cytogenetically by aberrations of chromosome 22. The case of a one and half month old female infant is presented, who died 8 months after the appearance of the first symptoms. The diagnostic possibilities and the unsolved problem of the therapy are discussed. *Hauser P, Slowik F, Babosa M, Bognár L, Fazekas I, Schuler D. A case of central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. Hungarian Oncology 44:285–288, 2000*



## Bevezetés

1978-ban Beckwith és Palmer vezette be a „rhabdoid tumor” elnevezést a gyermekkori malignus vesedaganatok egyik alcsoportjára (2). Később Bonnin és munkatársai hasonló, vese- és központi idegrendszeri elhelyezkedésű tumorok együttes előfordulását találták 7 csecsemőben (5). Biológiai nagymértékben megegyező, agresszív tumorokat több különböző extrarenalis szervben is leírtak. A központi idegrendszer gyakori helye az extrarenalis rhabdoid tumornak. Ezek a daganatok részben vagy egészében rhab-

doid sejtekből épültek fel, de olyan területeket is tartalmaztak, melyek primitív neuroectodermális tumorra (PNET), néha malignus mesenchymalis és epithelialis szövetekre emlékeztettek. Rorke és munkatársai ezért atípusos teratoid/rhabdoid tumornak nevezték el őket (10).

Nem kellő körültekintéssel végzett vizsgálat, a daganat fénymikroszkópos szövettani képe alapján a nagyfokú hasonlóság miatt sok esetben a lényegesen gyakoribb és kevésbé rosszindulatú PNET-nek vagy medulloblastomának véleményezi. Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet az atípusos teratoid/rhabdoid tumor differenciáldiagnosztikai és prognosztikai jellemzőire.

Közlésre érkezett: 2000. szeptember 4.  
Elfogadva: 2000. november 6.

Levelezési cím: Dr. Hauser Péter,  
Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekklinika,  
1094, Budapest, Tűzoltó u. 7-9. Tel.: 215-1380.

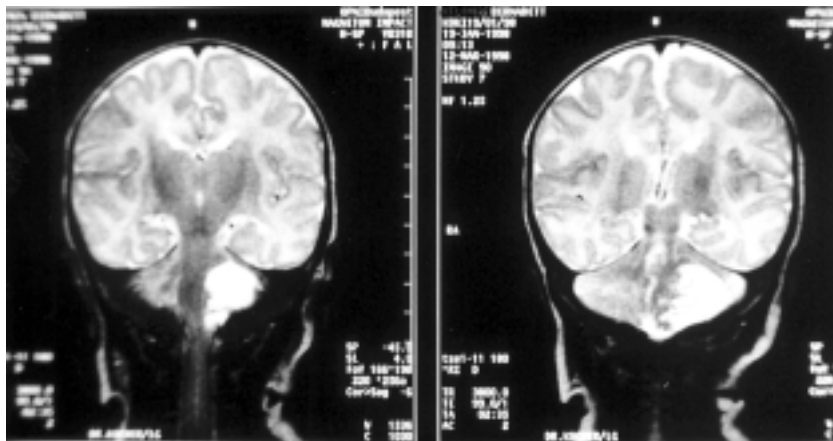
## Esetleírás

Másfél hónapos leánycsecsemő szoptatás utáni aspiráció gyanúja miatt került kórházi felvételre. Egy órával az etetés után néhány másodpercig

tartó apnoét, habzó száját és egész testre kiterjedő izomtónus-fokozódást észlelt a szülő. Kórházi felvételekor fizikális vizsgálattal somnolentiát, orális automatismuskok jelentkezését, mindkét szem jobbra-felfelé fixálását, konzekvens jobbra irányuló fejtartást és négy végtagra terjedő extenziós tónusfokozódást találtak; egyéb eltérés nem volt megfigyelhető. Terhességi anamnéziséből kiderült, hogy ikertestvére egy bevérzés során az első gesztációs hónapban elhalt. A csecsemő idő előtti méhshájmegnyílás miatt a 35. gesztációs hétre per vias naturales 2630 grammal született. Születését követően jól szopott, átmenetileg enyhe icterus jelentkezett. BCG-oltását időben megkapta. Ezt követő anamnézise negatív.

Felvételekor elvégzett mellkas-RTG aspirációnak megfelelő képet mutatott. Neurológiai tünetei miatt elvégzett koponyaultrahang, majd CT-és MR-vizsgálat egyaránt infratentorialis bal oldali túlsúllyal cerebellaris elhelyezkedő cysticus, részlegesen szolid tumoros elváltozást jelzett (1. ábra). Az idegsebészeti beavatkozás az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben történt. Az idegsebész a daganatot középvonalas, subocci-

1. ábra. Betegünknel az első tünetek jelentkezését követően elvégzett koponya MR-vizsgálattal infratentorialisan, bal oldali túlsúllyal cerebellaris elhelyezkedő cysticus, részben szolid tumoros elváltozás volt kimutatható.



2. ábra. A magyarországi Gyermekkori Tumor-Leukémiás Hálózat által 1997-ben elfogadott, betegünknel is alkalmazott agytumor protokoll (methotrexat és irradiáció nélkül)

1. hét: A1	A1 blokk:	Vincristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> iv.
4. hét: B1		Cyclophosphamid 2x1000 mg/m <sup>2</sup> iv
7. hét: A1	A2 blokk:	Vincristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> iv.
10. hét: B2		Ifosfamide 2x1500 mg/m <sup>2</sup> iv.
13. hét: C	B1 blokk:	Cisplatin 900 mg/m <sup>2</sup> iv.
19. hét: A2		VP-16 2x100 mg/m <sup>2</sup> iv.
22. hét: B1	B2 blokk:	Carboplatin 400 mg/m <sup>2</sup> iv.
25. hét: A2		VP-16 2x100 mg/m <sup>2</sup> iv.
28. hét: B2*	C blokk:	Vincristin 1,5 mg/m <sup>2</sup> iv.
(31. hét: C		BCNU 2x70 mg/m <sup>2</sup> iv.
37. hét: D)	D blokk:	Vincristin 2x1,5 mg/m <sup>2</sup> iv.
		Procarbazin 14x100 mg/m <sup>2</sup> iv.

\*a gyermek utolsó kezelése

pitalis feltárásból makroszkopikusan reziduális tumorszövet visszahagyása nélkül távolította el. A dura matert a műtét során csak részlegesen lehetett zárni, emiatt állandó cele alakult ki. Reziduális tumort a posztoperatív MR-vizsgálat sem mutatott ki. Az elsődleges szövettani vizsgálat medulloblastomát véleményezett ganglionsejtes differenciálódási tendenciával. A csecsemő a magyarországi Gyermekkori Tumor-Leukémiás Hálózat által 1997-ben elfogadott agytumor protokollt kapta, 3 év alatti kora miatt nagy dózisu methotrexat és irradiáció nélkül (2. ábra). A kemoterápia elkezdését követő 4. hónapban a kontroll MR 3 cm-es lokálrecidívát igazolt. A kemoterápia folytatása ellenére az első tünetek jelentkezése után 8, illetve a kemoterápia elkezdését követően 7 hónappal a beteget tumordissemináció, illetve tumorprogresszió miatt elvesztettük. A szülők kifejezett kérésére sectio nem történt. A „medulloblastoma” szokatlan lefolyása miatt merült fel a rhabdoid tumor lehetősége, ezért az eredeti szövettani anyag revízióját kértük.

Szövettan: sejtdús, kerek vagy poligonális sejtekből felépülő tumor, mely sok, kisméretű, kerek vagy differenciálatlan sejt között, elszórtan, vagy csoportos elrendeződésben nagyobb poligonális, vagy kerekded sejteket tartalmaz. E sejtek bőséges eozinofil citoplazmájában néhol kerek zárványok találhatók, melyek a sejtmagot a sejt szélére nyomják. A sejtmagok polimorfak, általában sok mitózis található. A nagyobb sejtek magjai világosak, szembetűnő magvacskával bírnak (3. ábra). Az elektronmikroszkópos kép alapján az intracitoplazmatikus zárványok kerek intermedier filamentum-kötegeknek felelnek meg (4. ábra).

Immunhisztokémiailag a nagyobb, rhabdoid sejtek jelentős része SMA-, vimentin-, EMA-, kisebb része S-100- és cytokeatin-pozitivitást mutattak (5–7. ábra). Néhány rhabdoid sejtnél NSE- (neurospecifikus enoláz) és GFAP-pozitivitás volt észlelhető. A kisebb sejtek (medulloblastomának megfelelő területek) S-100-, GFAP-, cytokeatin- és a rostoknak megfelelően néhol vimentin-pozitivitást mutattak. A szövettanyészetben, mely a tumor számos tulajdonságának vizsgálatát teszi lehetővé (letapadási képesség, in vitro szaporodási készség, stb.), szorosan elhelyezkedő poligonális sejtek által képzett epithelialis jellegű kolóniák voltak megfigyelhetők. Diagnózis: atípusos teratoid/rhabdoid tumor.

## Megbeszélés

A központi idegrendszer atípusos teratoid/rhabdoid tumora, mint külön entitás csak az elmúlt évtizedben vált nyilvánvalóvá (10). Elnevezése magába foglalja azokat a hisztológiai jellemzőket, melyek a lényegesen jobb prognózisú PNET-től, illetve medulloblastomától megkülönböztetik. Teratoid jellegét a különböző csiralemezéknek megfelelő sejtek együttes előfordulása, rhabdoid jellegét pedig a tumorszöveten belül különböző mértékben megjelenő (100%-tól a sporadikus előfordulásig) rhabdoid sejtek adják. Ezek általában

már hematoxilin-eozin festéssel is figyelemfelkeltők lehetnek: nagyobb poligonális, vagy kerekded sejtek elszórtan, illetve csoportos elrendeződésben, bőséges eozinofil citoplazmával, benne néhol kerek zárványokkal, melyek a sejtmagot a sejt szélére diszlokálják. A zárványok elektronmikroszkóppal filamentum-kötegeknek felelnek meg. Immunhisztokémiai vizsgálat nélkül és az előbb említett rhabdoid sejtek „észrevétlenül maradása” esetén supratentorialis lokalizációban PNET-nek, infratentorialis lokalizációban medulloblastomának leletezik.

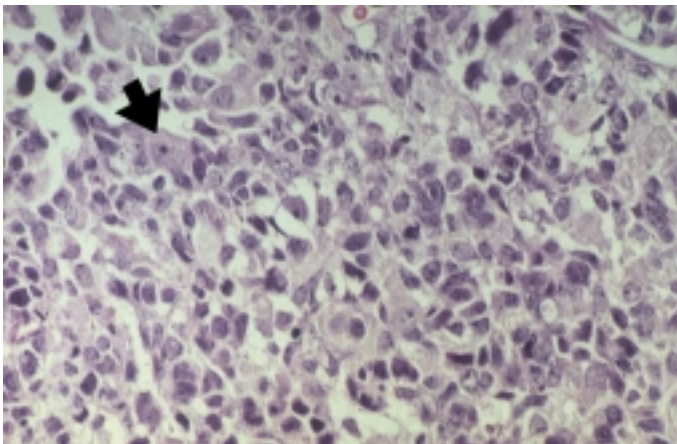
Immunhisztokémiai vizsgálat vimentin-pozitivitást a rhabdoid sejtek citoplazmájában, a vérerek, és a mesenchymális területek, SMA-pozitivitást főként a rhabdoid sejtek, a vérerek, alkalmanként a mesenchymális szövetek, EMA-pozitivitást a rhabdoid sejtek, kevésbé gyakran az epithelialis sejtek mutatnak. GFAP- és NFP- (neurofilament protein), illetve néhol synaptophysin- és S-100 protein-pozitivitás a rhabdoid sejteken és a PNET-re jellemző területeken, cytokeratin-pozitivitás pedig a rhabdoid sejteken és az epithelialis szöveteken jelentkezhet. Csírasejt-markerekre – AFP, hCG – az atípusos teratoid/rhabdoid tumor mindig negatív (1, 11).

A diagnózist alátámaszthatja a citogenetikai vizsgálat, mely az esetek több, mint 50%-ában a 22-es kromoszóma eltérését mutatja (monoszómia, parciális deléció 22q11 törésponttal), mely PNET-nél és medulloblastománál egyáltalán nem figyelhető meg (1, 3, 4, 9, 11). Esetünkben ilyen vizsgálat nem történt.

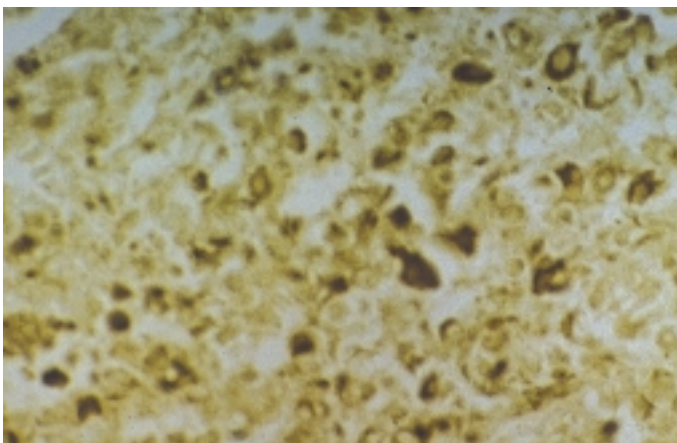
Az atípusos teratoid/rhabdoid tumor leggyakrabban infratentorialis, cerebellaris (55%) és supratentorialis hemispherialis (20%) elhelyezkedésű, esetenként pinealisan (7%), a ponto-cerebellaris szögletnél (8%), a gerincvelőben extramedullaris (2%) és multiplex lokalizációban (8%) is előfordul. Az esetek egyharmadában már kezdetben láthatóak a leptomeningealis szóródás jelei. Magyarországon esetünkkel együtt eddig 4 esetet diagnosztizáltak (nem publikált adat). A nemzetközi adatok alapján átlagos megjelenési ideje 25 hónap (legkorábban 22 napon, legkésőbb 14 éves korban észlelték). Fiúknál 50%-kal gyakrabban jelentkezik, mint lányoknál (1).

Prognosztikailag csak sebészi beavatkozást követően 3 hónapos átlagos túlélés várható, mely kemo-, illetve radioterápiával kiegészítve 8 hónap (6). Az irodalomban leírt leghosszabb túlélés:

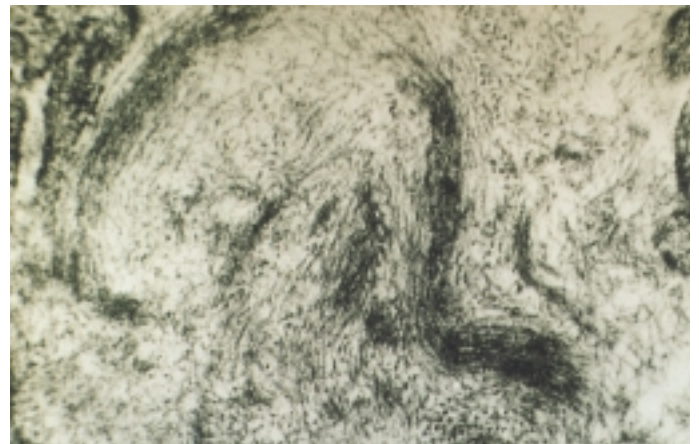
3. ábra. A daganat – atípusos teratoid/rhabdoid tumor – szövettani képe hematoxilin-eozin festéssel. Nyíllal egy rhabdoid sejtet jelölünk meg.



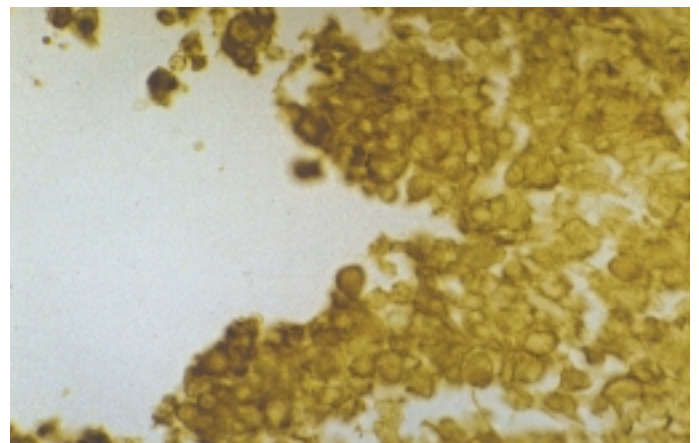
5. ábra. A daganat – atípusos teratoid/rhabdoid tumor – immunhisztokémiai vizsgálata vimentin-pozitivitást mutatott.



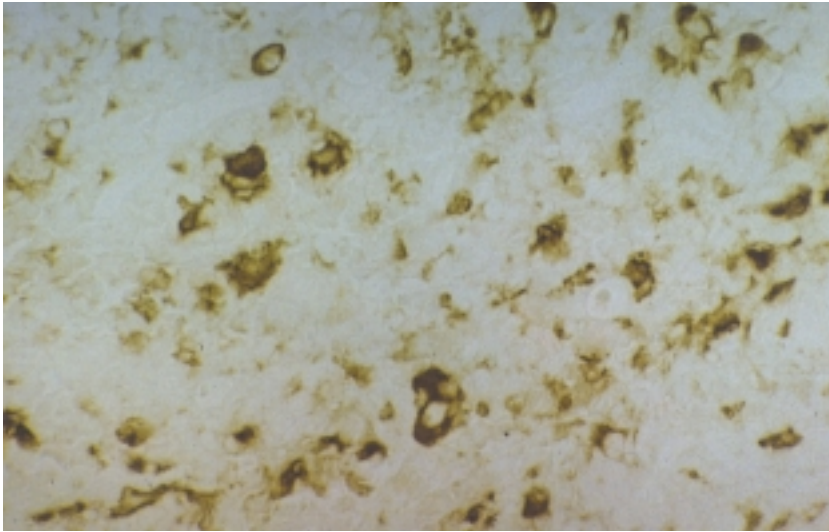
4. ábra. Az elektronmikroszkópos kép alapján a rhabdoid sejtek citoplazmájában látható zárványok intermedier filamentum-kötegeknek felelnek meg (28000x nagyítás).



6. ábra. A daganat – atípusos teratoid/rhabdoid tumor – immunhisztokémiai vizsgálata SMA- (smooth muscle actin) pozitívitást mutatott.



7. ábra. A daganat – atípusos teratoid rhabdoid tumor – immunhisztokémiai vizsgálata EMA- (epithelial membran antigen) pozitivitást mutatott.



7 és fél év, egy jelenleg is követés alatt álló supratentorialis lokalizációjú tumoros betegnél. Kezelése szisztémás (vincristin, actinomycin-D, cyclophosphamid, doxorubicin, Cisplatin, VP-16) és intrathecalis (triplet: cytosine-arabinoside, methotrexat, hydro-adreson) kemoterápiából és irradiációból állt (8).

Az általunk használt protokollal 8 hónapos túlélést tudunk elérni, mely nem különbözik az irodalomban leírtaktól. A tumor kemoterápiával nehezen befolyásolható, s a betegek alacsony életkora miatt (átlagosan 2 év) általában radioterápia nem végezhető. Az időben pontosan diagnosztizált eseteknél irradiációval kibővített agresszív vagy autológ csontvelő-transzplantációval együtt alkalmazott „high dose” kemoterápia sem váltotta be eddig a hozzá fűzött reményeket (6).

A kezdeti esetlegesen téves diagnózisra (PNET vagy medulloblastoma) a 2 év alatti kor, a rossz terápiás válasz és a korán jelentkező leptomeningealis disszemináció hívhatja fel a figyel-

met. Ilyen esetekben szükséges a kezelés újragondolása, intenzifikálása és a megváltozott prognosztikai jellemzők tudatosítása a környezettel.

A jobb prognózis alappillére lehet a korai helyes diagnózis, mely lehetővé tenné kezdetől egy intenzívebb kemoterápia alkalmazását. Az időben diagnosztizált esetek multicentrikus terápiás vizsgálata lenne szükséges egy új, az eddiginél hatásosabb terápiás protokoll létrehozása céljából.

## Irodalom

1. Battacharjee M, Langford L, Dauser R, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *Ultrastructural Pathology* 21:369-378, 1997
2. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41:1937-1948, 1978
3. Biegel JA, Burk CD, Parmiter AH, et al. Molecular analysis of the partial deletion of 22q in central nervous system rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 5:104-108, 1992
4. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, et al. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. *J Neurosurg* 73:710-714, 1990
5. Bonnin JM, Rubinstein LJ, Palmer NF, et al. The association of embryonal tumors originating in the kidney and in the brain. A report of seven cases. *Cancer* 54:646-657, 1981
6. Hilden JM, Watterson J, Longee DC, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature. *J Clin Oncol* 40:265-275, 1998
7. Lefkowitz IB, Rorke LB, Packer RJ, et al. Atypical teratoid tumor of infancy: definition of an entity (Abstract 133); *Ann Neurol* 22:448-449, 1987
8. Olson TA, Bayar E, Kosnik E, et al. Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:71-75, 1995
9. Pizzo PhA, Poplack DJ. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott-Raven. 3rd edition: 683-685. 1997
10. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *J Neur Oncol* 24:21-28, 1995
11. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 85:56-65, 1996