

Malignni tumor perifernih nervnih ovojnica – neurogeni sarkom parotide

Malignant peripheral nerve sheath tumour – neurosarcoma of the parotid gland

Stjepan Grabovac, Dubravka Bobonj-Hižak*

Sažetak

Malignni tumori perifernih nervnih ovojnica – neurosarkomi u predjelu glave i vrata su rijetki, visoko maligni tumori. Polaze od stanica perifernih nervnih ovojnica, pri čemu se kao predispozicija nastanka u dvije trećine slučajeva uzima neurofibromatoza tip 1. Ovaj tumor zahtijeva brzu, ispravnu dijagnozu i adekvatnu agresivnu terapiju, unatoč kojoj smrtnost iznosi preko 60%. U radu smo prikazali bolesnika s velikom brzorastućom tumorskom masom u desnoj parotidnoj žljezdi, za koju su histološka slika, histokemijska reakcija, te rezultati imunohistokemijske analize potvrdili da se radi o malignom tumoru perifernih nervnih ovojnica – G3 prema French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Tijek bolesti od kada je bolesnik sam primijetio tumor, pa do smrti trajao je dva mjeseca.

Ključne riječi: Malignni tumori perifernih nervnih ovojnica, parotida

Summary

Malignant peripheral nerve sheath tumors – neurosarcoma in the head and neck area are very rare and highly malignant tumors. They are localized at peripheral nerve sheath cells, where in two thirds of such cases, a neurofibromatosis type 1 is taken as the origin predisposition. This tumor requires fast, correct diagnosis and an adequate aggressive therapy despite the death rate of over 60%. The paper shows a patient with a fast growing tumor mass in the right parotid gland, which was confirmed by the histological picture, the histochemical reaction as well as the results of the immunohistochemical analysis as the malignant peripheral nerve sheath tumor – G3 according to the French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. The illness course from the day the patient noticed the tumor until his death lasted for two months.

Key words: malignant peripheral nerve sheath tumors, parotid gland

Med Jad 2011;41(3-4):161-166

Uvod

Tumori perifernih nervnih ovojnica su neoplazme koje polaze od stanica nervnih ovojnica ili onih koje pokazuju diferencijaciju prema nervnim stanicama. Dije se u dvije skupine: benignu (peripheral nerve sheath tumour) i zloćudnu, neurogeni sarkom (malignant peripheral nerve sheath tumour – MPNST).^{1,2,3}

MPNST je rijedak, mekotkivni, sarkom koji pokazuje tendenciju recidiva i metastaza. Iako im je etiologija nepoznata, genski poremećaji kao neurofibromatoza tip 1 i 2, uz zračenje spominju se kao predispozicija za razvoj ovih tumora. Većina MPNST javlja se uz neurofibromatozu tip 1, ali se mogu javiti i sporadično. Pojavljuju se u svakoj životnoj dobi iako je sporadični češći između 40. i 50. godine života.⁴ Dijagnoza fibromatoze postavlja se i desetak godina ranije, prije pojave MPNST. Ukoliko se pacijenti s

neurofibromatozom zrače zbog nekog drugog razloga, preporuča se redovita dugogodišnja kontrola.⁴

Ukupno MPNST broji 5-10% svih sarkoma mekih tkiva. MPNST koji polaze od kranijalnih živaca su rijetki i neobični. U literaturi se spominju samo male serije, pri čemu je u posljednjih 50-ak godina u predjelu glave i vrata opisano oko 150 takvih tumora.^{5,6}

¹ Opća bolnica Bjelovar, Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla (prim. mr. sc. Stjepan Grabovac, dr. med.; Djelatnost za patologiju (Dubravka Bobonj-Hižak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Prim. mr. sc. Stjepan Grabovac, dr. med., Opća bolnica Bjelovar, Djelatnost za bolesti uha, nosa i grla, Mihanovićeva 8, 43000 Bjelovar; e-mail adresa: stjepan.grabovac@objj.hr

Primljeno / Received 2010-12-20; Ispravljeno / Revised 2011-04-08; Prihvaćeno / Accepted 2011-05-16

Radi se o tumoru visoke malignosti koji mijenja kliničku sliku iz dana u dan, te je ispravna i brza patohistološka i imunohistokemijska dijagnoza od presudne važnosti da bi se započelo s liječenjem. Radikalna kirurška terapija je liječenje izbora, iako i radioterapija, te ciljana kemoterapija, prvenstveno s doxorubicinom i ifosfamidom, odgađaju nastanak recidiva. Prognoza ovisi o stupnju malignosti i proširenosti tumora. Unatoč kombiniranom liječenju recidiv je brz i preko 60% bolesnika završi letalno unutar dvije godine od postavljanja dijagnoze.^{7,8,9}

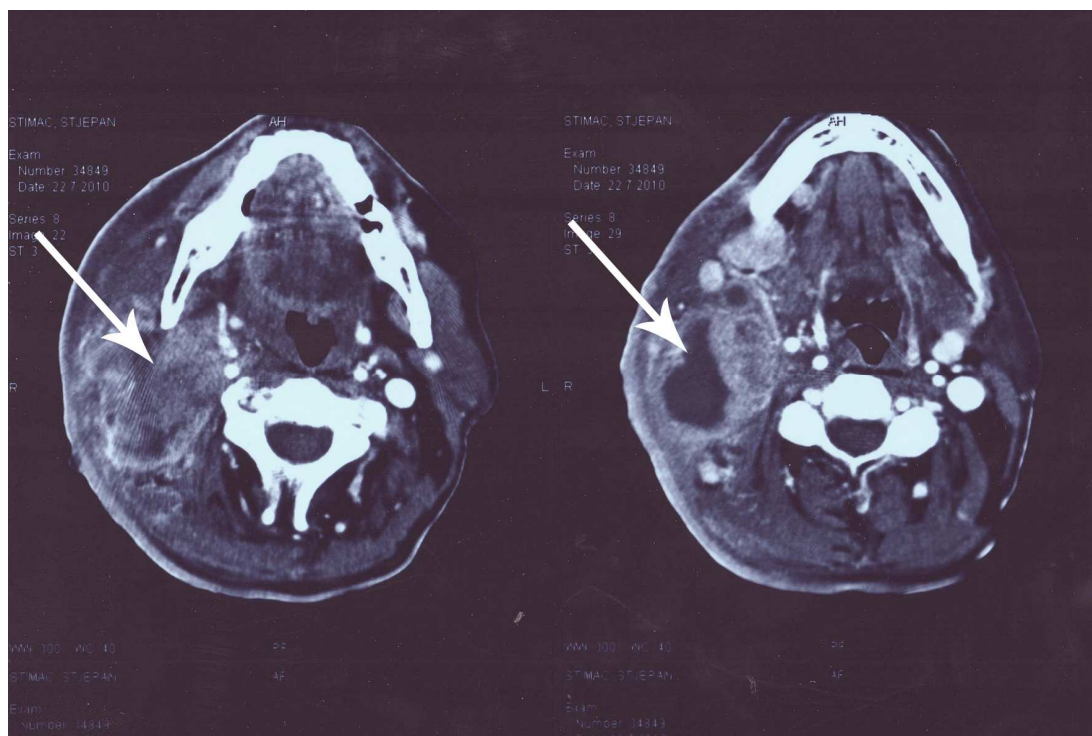
Prikaz bolesnika

Muškarac star 52 godine javio se u otorinolaringološku ambulantu zbog tumora u gornjem dijelu desne strane vrata. Mjesec dana ranije primijetio je manju kvržicu, veličine lješnjaka ispod desnog uha, koja je počela rasti. Žalio se na lagane bolove, uz osjećaj zatezanja kože u predjelu vlasišta iste strane. Do tada nije teže bolovao, alergije nema, ne puši već godinama i povremeno konzumira alkohol.

Po prijemu blijede kože i sluznica. Na vratu je bila vidljiva tvorba oko 70 mm, slabije pomična, tvrda na dodir, u projekciji repa desne parotide. Koža iznad bila je prirasla. Mimika lica bila je uredna, kao i ostali opći i otorinolaringološki nalaz. Kod bolesnika je postavljena radna dijagnoza tumora desne parotide.

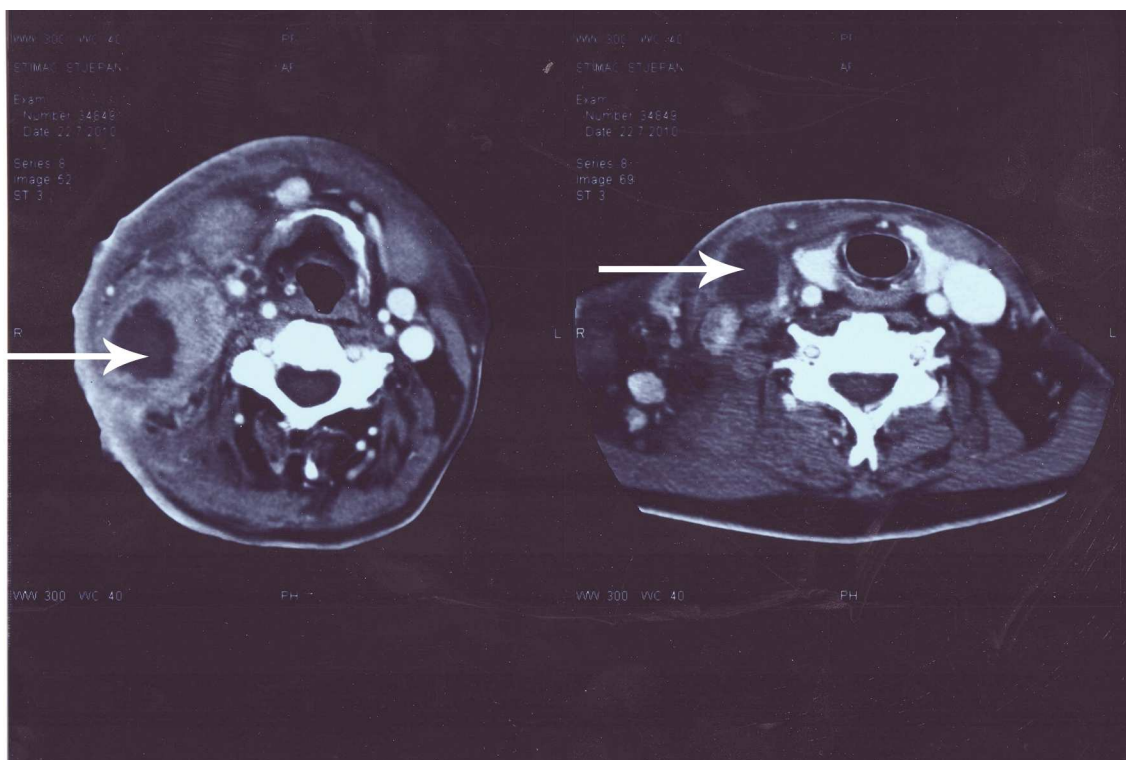
Laboratorijski nalazi kod prijema bili su: eritrociti $3,24 \times 10^{12}$ (4,34-5,72) hemoglobin 88 g/L (138-175), hematokrit 0,269 L/L (0,41-0,53), leukociti $12,3 \times 10^9$ (3,4-9,7), limfociti 7,6 rel % (20-46), protorombinsko vrijeme 0,69 (0,70-1,30), C-reaktivni protein 375,0 (0-5), ukupni proteini 49g/L (66-81), albumini 21 g/L (40,6-51,4). Tumorski markeri bili su uredni. Kako se iz prvih nalaza moglo vidjeti bolesnik je imao normocitnu anemiju i hipoproteinemiju. Hemoglobin u stolici bio je negativan. Na kompjutoriziranoj tomografiji učinjenoj uz primjenu kontrasta od baze lubanje do gornje torakalne aperture, u području desne parotidne žljezde, našla se ekspanzivna, hetereogeno strukturirana cistično-solidna tvorba 70 x 60 x 90 mm, sugestivna na tumorski proces same parotide, a ne na invaziju iz susjednih struktura. Kraniokaudalno tvorba seže ispod vanjskog zvukovoda i mastoida pa sve do regije III vrata, oko 90 mm dužine. Dislocira karotidu i infiltrira jugularnu venu (Slika 1).

Ventralno u kranijalnom dijelu prati stražnju konturu ramusa mandibule, masetera i medijalnog pterigoidnog mišića. Uz opisanu tvorbu u regiji I-II-III desno na vratu, nađu se promijenjeni limfni čvorovi, od kojih je najveći desno u regiji III 38 mm (Slika 2).



Slika 1. Aksijalni CT sken gornjega dijela vrata. Strelice pokazuju heterogenu cistično solidnu tumorsku masu u desnoj parotidi veličine 70 x 60 x 90 mm.

Picture 1. The axial CT scan of the upper part of the neck. The arrows show a heterogeneous cystic solid mass in the right parotid gland being the size of 70 x 60 x 90 mm.



Slika 2. Prikazuje aksijalni CT sken sredine vrata. Lijeva strelica pokazuje tumorsku masu koja potiskuje desnu arteriju karotis i infiltrira venu jugularis. Desna strelica pokazuje na limfni čvor regije III.

Picture 2. Shows the axial CT scan of the middle part of the neck. The left arrow points to the tumor mass that presses the right carotid artery and infiltrates the jugular vein. The right arrow points to the lymph node of region 3.

Citološka punkcija opisane tvorbe ukazala je na to da bi se moglo raditi o metastazi slabo diferenciranog adenokarcinoma ili mukoepidermoidnom karcinomu visokog stupnja malignosti. Učinjena obrada nije ukazala na postojanje istovjetnog tumora na nekoj drugoj lokalizaciji.

Na kompjutoriziranoj tomografiji prsišta našao se izljev, nešto više s desne strane, dok je ultrazvučni nalaz abdomena ukazao na žarišnu leziju veličine 15 mm u desnom režnju jetre. Zanimljivo je da je tvorba rasla gotovo svakodnevno, fiksirala kožu na kojoj su se javile bulozne promjene, te je postalo jasno da se radi o inoperabilnom procesu.

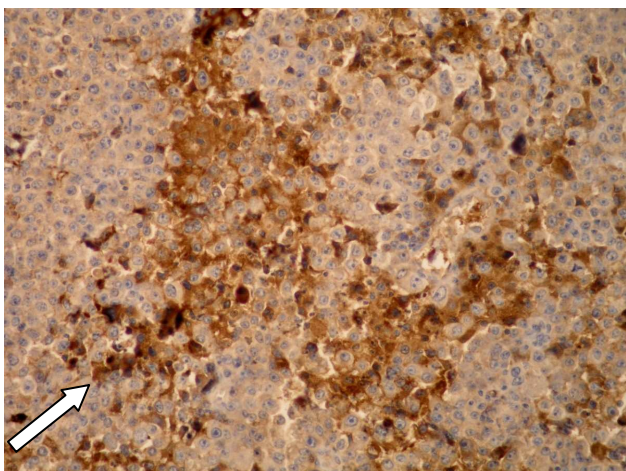
Tijekom boravka višekratno su rađeni kontrolni nalazi krvi koji su pokazali pad vrijednosti hemoglobina i eritrocita. Nakon učinjene biopsije u lokalnoj anesteziji, patohistološki se, unutar vezivnoga, nalazi tumorsko tkivo, građeno od solidnih, dijelom slabo kohezivnih, dobro vaskulariziranih nakupina tumorskih stanica, hiperkromatskih, polimorfnih do vezikularnih jezgara, žarišno prominentih nukleola s nalazom visoke mitotske aktivnosti (do 22 na 10 velikih vidnih polja). Na pojedinim se prerezima tumorske stanice redaju oko vaskularnih prostora, dok je oskudna vezivna stroma infiltrirana mononukle-

arima. Opisana žarišta dijelom su prožeta ekstravazatima eritrocita.

Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju izostanak reakcije na CKPAN, HMB45, Melan A, CD3, CD20, CD30, CD15, PLAP, čime su iz diferencijalne dijagnoze isključeni melanom, limfom i drugi karcinomi. Histološka slika, histokemijska analiza, te reaktivnost na S – 100 protein (Slika 3), vimentin (Slika 4) i p 53 (Slika 5), diferencijalno dijagnostički upućuju na epiteloidni MPNST gradusa 3 po French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).^{21,22}

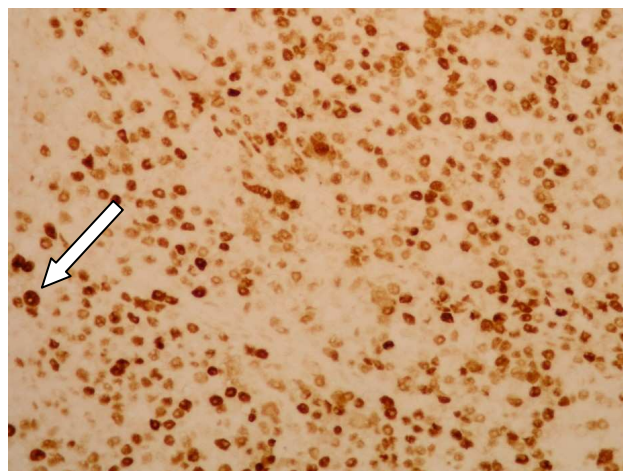
Na mjestu biopsije počela je istjecati serozna tekućina, što je zahtijevalo višekratna previjanja. Bolesniku je tijekom boravka ordinirana nadoknada svježih eritrocita i bjelančevina, uz antibiotsku i analgetsku terapiju.

Tumor je lokalno brzo napredovao, tako da mu se veličina utrostručila. Unatoč transfuzijama, te nadoknadi bjelančevina, anemija i hipoproteinemija nisu se bitno popravile. Trajanje bolesti od kada je bolesnik sam primijetio tumor na vratu, pa do smrti iznosilo je dva mjeseca. Kako je bolesnik u čekanju potvrde dijagnoze, na vlastiti zahtjev pušten kući, obdukcija nije rađena.



Slika 3. Uzorak tkiva parotide dobiven biopsijom. Strelica na slici pokazuje vidljivu jaku žarišnu reaktivnost na S 100 protein, koja diferencijalno dijagnostički ukazuje na epiteloidni MPNST (x400)

Picture 3. Shows a sample of the parotid gland tissue obtained by biopsy. The arrow points to the visible strong focal reaction to S 100 protein, which indicates the differential diagnosis consideration for the epithelioid MPNST (x400)



Slika 5. Uzorak tkiva parotide dobiven biopsijom. Strelica na slici pokazuje vidljivu pozitivnu reakcija na p 53, koja diferencijalno-dijagnostički ukazuje na epiteloidni MPNST.

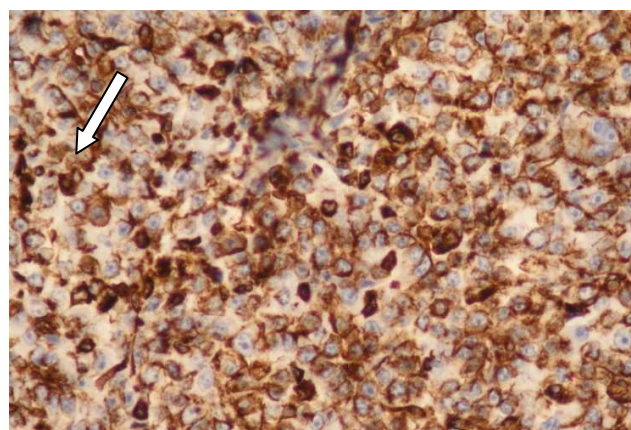
Picture 5. The parotid gland tissue sample obtained by biopsy. The arrow points to the visible positive reaction to p 53, which indicates the differential diagnosis considerations for the epithelioid MPNST.

Rasprava

Sarkomi broje manje od 1% svih malignoma, a samo 5% ih se pojavljuje u predjelu glave i vrata. Zanimljivo je da se 1 od 3 sarkoma u dječjoj dobi javlja upravo na glavi i vratu. MPNST ove lokalizacije je izuzetno rijedak i prema literaturi u posljednjih 50 godina opisuje ih se oko 150. Najčešće se javljaju u parotidi, infratemporalnoj jami, a opisani su i oni na usnama.^{10,11,12,13}

Tumori koji polaze od stanica perifernih nervnih ovojnica, općenito se dijele u dvije varijante: benigna, PNST, unutar koje se razlikuje nekoliko podtipova švanoma, neurofibroma, perineurinoma i maligna varijanta – neurogeni sarkom – MPNST. Iako im način postanka nije razjašnjen, on se ipak povezuje s nekoliko razvojnih poremećaja, kao što je neurofibromatoza tip 1 i 2. Oba se nasljeđuju autosomno, dominantno. Neurofibromatoza tip1 vezana je uz 17. kromosom i karakterizirana je specifičnim fenotipom koji uključuje multiple neurofibrome i MPNST. Neurofibromatozu tip 2 uzrokuje mutacija gena na 22. kromosomu i predispozicija je za nastanak švanoma, i to s predominacijom zahvaćanja kralježnice i intrakranijalnih živaca.^{14,15,16,17}

Iako je incidencija MPNST općenito rijetka, drži se da se u populaciji javlja 1:100.000. Dvije trećine ih je vezano uz neurofibromatozu tip 1. Do sada je opisano manje od 75 slučajeva MPNST s klonalnom



Slika 4. Uzorak tkiva parotide dobiven biopsijom. Strelica na slici pokazuje vidljivu pozitivnu reakciju na vimentin, koja diferencijalno – dijagnostički ukazuje na epiteloidni MPNST.

Picture 4. The parotid gland tissue sample obtained by biopsy. The arrow points to the visible positive reaction to vimentin, which indicates the differential diagnosis considerations for the epithelioid MPNST.

abracijom. Većina ih pokazuje kompleksan kariotip, često s tri i tetraploidijom, pri čemu nema kromosomske razlike između sporadičnih MPNST i onih vezanih uz neurofibromatozu tip 1. Neka ispitivanja pokazuju da je prisutnost tri i tetraploidije udružena s velikom tumorom, visokim stupnjem malignosti i kratkim preživljavanjem.^{16,17,18}

Dijagnoza mora biti brza, jer kod visoko malignih slučajeva klinička slika se mijenja gotovo iz dana u dan, kao što je to bio slučaj kod našeg bolesnika. Potvrdom imunohistokemijske reakcije na S 100 protein koji je pozitivan u 50-70% slučajeva, postavlja se dijagnoza MPNST, a histološkim stupnjem, koji uključuje mitotsku aktivnost daje se najbolji uvid u njegovu malignost. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir svi sarkomi mekih tkiva, uključujući melanom i anaplastični karcinom.^{2,3}

Liječenje se sastoji u radikalnom kirurškom odstranjenju, iza čega slijedi radioterapija. Liječenje kemoterapijom je upitno, prvenstveno zbog malog broja slučajeva, pri čemu je učinkovitost vidljiva uglavnom nakon terapije ifosfamidom i doxorubicinom.^{3,4,21}

Ovisno o stupnju malignosti i proširenosti tumora varira i prognoza. Unatoč svemu ona je loša, jer je MPNST izuzetno agresivan tumor, od kojega preko 60% bolesnika umire. Kao bitan prognostički čimbenik uzima se diferencijacija tumora, mitotska aktivnost i količina tumorske nekroze, prema čemu se tumor gradi od G1 do G3, prema FNCLCC.^{1,2,3,4,20,21,22}

Ispitivanja kariotipa, u smislu tri i tetraploidije, kao prognostički čimbenik može biti samo od znanstvenog interesa, jer ipak većina bolesnika do postavljanja dijagnoze umre. Preživljavanje je lošije kod centralno lociranih tumora i kod velikih tumora vezanih uz neurofibromatozu tip 1. Prognoza je općenito loša i petogodišnje preživljavanje rangira se od 23-67%.^{14,15,18,19,20,21}

Zaključak

Neurogeni sarkom, MPNST parotide je iznimno rijedak tumor, visoke malignosti, čija se klinička slika mijenja vrlo brzo, tako da je neophodna brza imunohistokemijska dijagnoza, unatoč kojoj je liječenje teško i s upitnim rezultatima. Napredak u liječenju sarkoma glave i vrata je spor i zbog malog broja slučajeva. Uspjeh se očekuje prije svega u rješavanju genskih mehanizama nastanka ovih tumora. Kod našeg bolesnika radilo se o sporadičnom, progresivnom, izrazito malignom tumoru desne parotide čija se klinička slika od prijema u bolnicu, pa do smrti promijenila iz operabilne u

nelječivu. Svojim brzim rastom i veličinom tumor je doveo do razvoja paraneoplastičnog sindroma u koji je bila uključena mikrocitna anemija i hipoproteinemija, koje su slabo reagirale na supstitucijsku terapiju.

U skladu s gradacijom prema FNCLCC, tumor je kod našeg bolesnika bio G3, što ga svrstava u visoko maligne tumore. Od prvih simptoma do smrti bolesnika prošlo je dva mjeseca.

Literatura

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
- Mertens F, Lothe RA. Nervous system: Peripheral nerve sheath tumors. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* May 2001. <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/PeriphNervSheatID5094.html>
- Zhou H, Coffin CM, Perkins SL, Tripp SR, Liew M, Viskochil DH. Malignant peripheral nerve sheath tumor: A comparison of grade, immunophenotype, and cell cycle growth activation marker expression in sporadic and neurofibromatosis 1-related lesions. *Amer J Surg Pathol.* 2003;27:1337-1345.
- Johns M, Concus A, Beals T et al. Early-onset postirradiation sarcoma of the head and neck: Report of three cases. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:402-406.
- Telera S, Carapella C, Covello R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors of lateral skull base. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2008;19:805-812.
- Martinez Devesa P, Mitchell TE, Scott I, Moffat DA. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the head and neck: Two cases and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2006;85:392-396.
- Gheisari R, Roozbehi A. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the infratemporal fossa. *J Craniofac Surg.* 2010;21:596-98.
- Aydin M, Yildirim U, Gundogdu C, Dursun O, Uysal H, Ozdikici M. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the orbit: Case report and literature review. *Skull Base.* 2004;14:109-13.
- Dutton J, Tawfik H, deBacker C, Lipham W, Gayre G, Klintworth G. Multiple recurrences in malignant peripheral nerve sheath tumor of the orbit: A case report and a review of the literature. *Optical Plast Reconstr Surg.* 2001;17:293-299.
- Scheithauer B, Erdogan S, Rodriguez F, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors of cranial nerves and intracranial contents: A clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:325-38.
- Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:239-52.
- Hoffman H, Robinson R, Spiess J, Buatti J. Update in management of head and neck sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2004;16:333-41.
- Patel SG, Shaha AR, Shah JP. Soft tissue sarcomas of the head and neck: An update. *Am J Otolaryngol.* 2001;22:2-18.

14. Pellitteri PK, Ferlito A, Bradley PJ. Management of sarcomas of the head and neck in adults. *Oral Oncol.* 2003;39:2-12.
15. Lothe RA, Slettan A, Saeter G, Brigger A, Bresen AL, Nesland JM. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral nerve sheath tumors. *J Neuropathol Expe Neurol.* 1995;54:65-73.
16. Schmidt H, Worl P, Taubert H, et al. Hinze R. Genomic imbalances of 7p and 17q in malignant peripheral nerve sheath tumors are clinically relevant. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999;25:205-11.
17. Jacoby LB, MacCollin M, Barone R, Ramesh V, Gusella JF. Frequency and distribution of NF2 mutations in schwannomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;17:45-55.
18. Mertens F, Dal Cin P, De Wever I, et al. Cytogenetic characterization of peripheral nerve sheath tumours: a report of the CHAMP study group. *J Pathol.* 2000;190:31-8.
19. Pandey M, Chandramohan K, Thomas G, et al. Soft tissue sarcoma of the head and neck region in adults. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32:43-8.
20. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol.* 2003;42:516-31.
21. Italiano A, Delva F, Mathoulin Pelissier S, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol.* 2010;21:2436-41.
22. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1997;15:350-62.