

Synoviální sarkom u dítěte – kazuistika

Synovial Sarcoma in Child – Case Report

J. SKOTÁKOVÁ¹, V. BAJČIOVÁ², Š. ONDRUŠ³

¹ Klinika dětské radiologie FN Brno

² Klinika dětské onkologie FN Brno

³ Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN Brno

ABSTRACT

Soft tissue tumors occur rarely and account for 7 to 10% of all malignant neoplasms in children under 15 years of age. They constitute a heterogeneous group of tumors arising from primitive mesenchymal tissue. According to their origin they are classified as rhabdomyosarcomas and non-rhabdomyosarcomas of soft tissues.

Synovial sarcoma is a rare fibroblastic tumor of soft tissue. In children under 5 years it is found only exceptionally. This study reports on a synovial sarcoma localized on the right lower extremity in a boy aged 4 years and 5 months. Differential diagnosis, prognostic factors and the role of imaging methods are discussed.

Key words: synovial sarcoma, childhood, clinical presentation, imaging methods, differential diagnosis.

ÚVOD

Nádory měkkých tkání představují 7–10 % ze všech maligních nádorových onemocnění u dětí do 15 let věku s meziroční incidencí 4,5 : 1 milion. Rhabdomyosarkomy tvoří až 70 % sarkomů měkkých tkání u dětí. Skupina non-rhabdomyosarkomatózních nádorů měkkých tkání čítá 30 % sarkomů. U dětí je z této heterogenní skupiny nejčastější synoviální sarkom, fibrosarkom a neurofibrosarkom. Ve srovnání s dospělou populací mají sarkomy dětského věku výrazně lepší prognózu. Synoviální sarkom tvoří pouze 2–3 % ze všech maligních nádorů u dětí, nicméně po rhabdomyosarkomu je druhým nejčastějším sarkomem měkkých tkání u dětí do 15 let věku (13), postihuje tedy spíše skupinu adolescentů (asi 30 % všech pacientů se synoviálním sarkomem je mladších 20 let). Synoviální sarkom nejčastěji metastázuje do plic.

V několika posledních letech došlo k rozvoji diagnostiky na subcelulární úrovni (cytogenetická a molekulárně genetická vyšetření). V tabulce 1 jsou uvedeny nejčastější chromozomální aberace u sarkomů a jejich chimérické produkty.

KAZUISTIKA

V letech 1998–2004 bylo v souboru 654 pacientů Kliniky dětské onkologie LF MU a FN Brno diagnostikováno 34 dětí se sarkomem měkkých tkání. Synoviální sarkom se vyskytl pouze u 3 dětí. V práci uvádíme kazuistiku synoviálního sarkomu u malého chlapce.

Rodinná anamnéza: bratr otce zemřel ve 22 letech na leukémii. Osobní anamnéza: vážněji nemocný nebyl, úrazy neměl. Ve věku 4 roky 5 měsíců si rodiče všimli nebolestivého zduření na pravém stehně, nad velkým trochanterem. Chlapec byl v dobrém stavu, bez přítom-

nosti celkových příznaků (teploty, slabost, hubnutí), úraz negoval.

Při sonografickém (SG) byl detegován heterogenní tumor bez zvýšené vaskularizace (velikosti 6x7x4 cm) s podílem nekróz a kalcifikací. Na skiagramu byl skelet pravého femuru intaktní, měkké tkáně zmnožené. MR vyšetření prokázalo objemný tumor roztláčující gluteální svaly (velikosti 10x4,5x6,5 cm) (obr. 1). Nádor měl heterogenní strukturu, po podání kontrastní látky intravenózně se nehomogenně sytil, centrálně byla patrná nekróza. Na základě MR nálezu byl svalový původ tumoru zpochybněn. Výpotek v kyčelním kloubu přítomný nebyl. V třísle byly prokázány 3 lymfatické uzliny (délky 9 mm, bez porušení L/T indexu). Po biopsii ložiska byla histologicky stanovena diagnóza monofázický synoviální sarkom SYT-SSX1 pozitivní, s vysokou mitotickou aktivitou. Kompletní vstupní vyšetření (staging) potvrdilo lokalizované onemocnění bez přítomnosti vzdálených metastáz. Stav byl klasifikován podle TNM- T2b, No, Mo- II. klinické stadium.

Byla indikována a zahájena neoadjuvanční chemoterapie podle protokolu MMT 95 – rameno 953B. Po 3 blocích chemoterapie bylo dosaženo více než 50% regrese velikosti nádoru, po 6 blocích reziduum tumoru

Tab. 1. Nejčastější chromozomální aberace u sarkomů a jejich chimérické produkty

Typ nádoru	Translokace	Chimér. produkt (fúzní gen)
Alveolární RMS	t(2;13) (q35;q14)	PAX3-FKHR
	t(1;13) (p36;q14)	PAX7-FKHR
Desmoplastický SRCT	t(11;22) (p13;q12)	EWS-WT1
PNET/ES	t(11;22) (q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22) (q22;q12)	EWS-ERG
	t(7;22) (p22;q12)	EWS-ETV1
Synoviální sarkom	t(X;18) (p11;q11)	SYT-SSX2



Obr. 1. MR vyšetření – synoviální sarkom: tumor měkkých tkání nad velkým trochanterem vpravo (heterogenní struktura, T1 typ zobrazení)

pouze 2 % původní velikosti. Realizována operace – resekce residua nádoru s histologickým nálezem vitálních nádorových buněk, pouze 10 % buněk nekrotických. Okraje resekátu maligní buňky nepřesahují. Vzhledem k omezenému bezpečnostnímu lemu (pod 1 cm) a nízkému počtu nekroz byla aplikována lokální radioterapie s adekvátním bezpečnostním lemem v celkové dávce 36 Gray. Léčba ukončena při dosažení 1. kompletní remise onemocnění. Při kontrolním MR vyšetřeních byly v původní lokalizaci tumoru pouze pooperační změny.

Při pravidelném kontrolním vyšetření v rámci follow-up 10 měsíců od ukončení léčby byla na CT plic zjištěna solitární plicní metastáza – provedena resekce solitární léze – peroperačně zjištěna plošná metastatická infiltrace pleury – většina uzlů byla odstraněna exkochleací. Lokálně oblast primárního nádoru bez známek lokální recidivy.

Zahájena paliativní antiangiogenní léčba, avšak onemocnění progreduje v plicích, opakovaně drénován fluidotorax, na CT plic kolabovaná pravá plíce, v přehledném parenchymu četné metastázy. Pacient umírá na respirační insuficienci a cirkulační selhání při progresi plicních metastáz za dalších 9 měsíců.

DISKUSE

Synoviální sarkom je vzácný, nicméně nejčastější non-rabdomyomatózní nádor měkkých tkání u dětí do 15 let (13).

Součástí diagnostických postupů u nádorů měkkých tkání je v současnosti standardní stanovení klinického stadia nemoci na základě klinických a zobrazovacích metod. Vedle nativního skiagramu je SG vhodné pro svoji dostupnost, MR vyšetření je nezbytné – určí rozsah lokálního postižení, hranice nádorové léze. Biopsie nádoru s následnou histologickou verifikací a diagnostikou na úrovni morfologické a imunohistochemické zůstává však nevyhnutelná. V posledních několika letech nastal dramatický rozvoj diagnostických metod na subcelulární úrovni. Jde o soubor cytogenetických a molekulárně genetických vyšetření, s cílem nejen přesné klasifikace nádoru, ale i detekce a kvantifikace submikroskopické diseminace nemoci (detekce minimální reziduální nemoci), a korelace těchto výsledků a jejich dynamiky v průběhu léčby s dosaženými léčebnými výsledky.

Nativní skiagram je vhodný pro upřesnění lokalizace palpovatelné rezistence nebo masy na dlouhé kosti a k diferencování kalcifikací, SG podává informaci o cystické a solidní složce nádoru měkkých tkání (17). Vyšetření magnetickou rezonancí plně nahradilo u těchto nádorů vyšetření výpočetní tomografií (CT) (17). CT má pořád nezastupitelnou roli v rámci vstupního vyšetření plic k vyloučení plicních metastáz.

MR je vysoce senzitivní vyšetření, spolehlivě určí rozsah patologického procesu a jeho hranici, většinou však nevede ke stanovení specifické diagnózy (9).

Synoviální sarkom je fibroblastický nádor měkkých tkání (16), původem tumoru jsou nejspíše multipotenciální mezenchymální buňky (2), nádor nevychází z výstelky. Povýšil (15) definuje nádor jako karcinosarkom měkkých tkání, který se vyskytuje často v sousedství kloubů, ale málokdy vzniká přímo v synoviální membráně. Jeho histogeneze proto není zatím zcela objasněna. Intraartikulárně se nádor vyskytuje v méně než 10 % případů, podle některých autorů extrémně vzácně (8), často je klinicky zaměněn za benigní proces (na kolenním kloubu za pigmentovou villonodulární synovitidu, intraartikulární volné tělísko nebo cystu menisku) (8). Synoviální sarkom je v 70 % lokalizovaný na dolní končetině, proto se řadí k nejčastějšímu malignímu nádoru měkkých tkání v této lokalizaci u pacientů ve věku 6–35 roků. V nádoru jsou časté kalcifikace, které mohou mít tečkovitý vzhled (2), ale mohou být tak rozsáhlé, že imitují chondromatózu. Vzácný případ synoviálního sarkomu v koincidenci s popliteální cystou u 13leté dívky uvádí Avoub (1). Asi v 75 % případů je synoviální sarkom cystický, má hladiny „fluid-fluid level“ (12) nebo je multilobární („grape sign“) (11). Při vyšetření magnetickou rezonancí má synoviální sarkom vzhled heterogenní septované struktury měkkých tkání. V základních sekvencích (T1 typ zobrazení) má nízký nebo heterogenní signál, po podání kontrastní látky intravenózně většinou signál výrazně zvyšuje, v T2 zobrazení má homogenní vysoký signál (12).

V diferenciální diagnostice je nutno v první řadě zvažovat rabdomyosarkom (6). S výjimkou kosti se rabdomyosarkom může vyvinout v kterékoliv tkáni nebo orgánu (9), dokonce i tam, kde se nevyskytuje příčně pruhované svalstvo (6). Jedná se o velmi agresivní typ nádoru, časně metastázuje hematogenní nebo lymfatickou cestou do regionálních lymfatických uzlin a vzdáleně do plic a kostní dřeně (6, 19).

Postup radiologických vyšetření je stejný jako u jiných nádorů měkkých tkání. Při MR vyšetření nemá rabdomyosarkom specifický obraz, snad důležité je, že je izointenzní s okolními svaly (v T1 typu zobrazení) (obr. 2).

Synoviální sarkom má velmi špatnou prognózu (12). Faktory jako stadium III/IVA (AJCC – American Joint Committee on Cancer), tumorozní nekróza, monofázický podtyp a lokalizace na trupu jsou asociovány s horší prognózou u dospělých (18). Guillou (7) v retrospektivní multicentrické analýze 165 pacientů hodnotí v univariétní analýze jako signifikantně negativní prognostický faktor vysoký histologický stupeň malignity (grade 3), vysoký mitotický index (nad 10 mitóz /10 HPF), velikost nádoru nad 7 cm, klinické stadium III a přítomnost fokální anaplazie. Přítomnost fúzního genu SYT-SSX, histologický typ synoviálního sarkomu (bifázický nebo monofázický) v univariétní analýze nebyly signifikantně negativními prediktory horšího přežívání. V multivariétní analýze byl nejvýraznějším negativním prognostickým faktorem stupeň malignity. Srovnatelné závěry popisuje i de Silva (3), který navíc hodnotí i věk, invazi do kostí a vaskulární invazi. Deshmukh (4) naproti tomu nepovažuje na základě výsledků multivariétní analýzy histologický grade za nezávislý prediktor přežití.

U dětí v kategorii do 15 let je prognóza podstatně příznivější. Podle Paulina (14) a výsledků multivariétní analýzy 44 pacientů pouze věk pod 15 let, bifázická histologie a periferní lokalizace na končetinách příznivě ovlivňuje přežití a lze je považovat za pozitivní prediktory prognózy. Ferrari (5) popisuje výrazně lepší pětileté přežívání (5 let event free survival) u pacientů pod 16 roků (5 let EFS 66 %) vůči dospělým pacientům (5 let EFS 40 %).

ZÁVĚR

1. Nejčastějším nádorem měkkých tkání u dětí se rabdomyosarkom. Autoři chtěli upozornit na vzácně se vyskytující synoviální sarkom, který se může vyskytnout i u malých dětí. Rovněž chtěli poukázat na přínos některých zobrazovacích metod, zejména MR a SG, a žádoucí klesající význam CT vyšetření u tumorů měkkých tkání u dětí.
2. Význam zobrazovacích metod (MR, CT, SG) lze rozdělit do tří hlavních oblastí:
 - Diagnostika: určení rozsahu lokální nemoci, tj. změření objemu nádoru, určení vztahu k okolním orgánům a jejich postižení (infiltrativní nebo expanzivní růst), ale i v posouzení rozsahu onemocnění v organismu, tj. detekce blízkých či vzdá-



Obr. 2. MR vyšetření – rabdomyosarkom: nádor měkkých tkání (v T1 zobrazení izointenzní s okolními svaly)

lených metastáz (stanovení klinického stadia nemoci). Strukturální změny v tkáni mohou pomoci při určování původu a biologického chování léze (např. cystické změny, přítomnost kalcifikací či nekróz). Určení iniciálního objemu nádoru má u některých typů tumorů prognostický význam, slouží k posouzení možnosti radikálního operačního zákroku.

- Sledování léčebné odpovědi: zmenšování primárního nádoru nebo metastáz, posouzení parciální nebo kompletní regrese, tedy efektivity léčby.
 - Sledování („follow-up“): pravidelné sledování a způsob vyšetření v přesně určených intervalech podle typu nádoru je součástí každého léčebného protokolu. Nezbytné jsou opět zobrazovací radiologické metody k určení trvalé kompletní remise onemocnění, včasné detekce recidivy či progresu onemocnění.
3. Zásadním principem přístupu k onkologicky nemocnému dítěti je týmová spolupráce všech zainteresovaných odborníků ve specializovaných centrech dětské onkologie (NCI a American Academy of pediatric guidelines) a léčba pacientů podle platných mezinárodních protokolů.

V současnosti je k zajištění moderní, tzv. up to date diagnostiky a léčby nutná spolupráce nejen na národní, ale i mezinárodní úrovni.

Literatura

1. AVOUB, K. S., DAVIES, A. M., MANGHAM, D. C., GRIMER, R. J., TWISTON DAVIES, C. W.: Synovial sarcoma arising in association with a popliteal cyst. *Skeletal Radiol.*, 29: 713–716, 2000.
2. ENZINGER, F. M., WEIS, S. W.: *Soft tissue tumors*. 3rd edition, St. Louis, CV Mosby 1995, 35–755.
3. DE SILVA, M. V., Mc MAHON, A. D., REID, R.: Prognostic factors associated with local recurrence, metastases and tumor-related death in patients with synovial sarcoma. *Amer. J. Clin. Oncol.*, 27: 113–121, 2004.
4. DESHMUKH, R., MANKIN, H. J., SINGER, S.: Synovial sarcoma: the importance of size and location for survival. *Clin. Orthop.*, 419: 155–161, 2004.
5. FERRARI, A., GRONCHI, A., CASANOVA, M.: Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*, 101: 627–34, 2004.
6. GREEN, M.: Rhabdomyosarcoma (alveolar type) with ipsilateral nodal metastasis. In: *Pediatric MRI*. Lippincott Williams and Wilkins MRI teaching files. Ed: R. B. Dietrich, 2001, 64–65.
7. GUILLOU, L., BENHATTAR, J., BONICHON, F., GALLAGHER, G., TERRIER, P., STAUFFER, E. et al.: Histologic grade, but not SY5-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.*, 22: 4040–4050, 2004.
8. ISHIDA, T., LIJIMA, T., MORIYAMA, S., NAKAMURA, CH., KITAGAWA, T., MACHINAMI, R.: Intra-articular calcifying synovial sarcoma mimicking synovial chondromatosis. *Skeletal Radiol.*, 25: 766–769, 1996.
9. LAOR, T.: MR imaging of soft tissue tumors and tumor-like lesions. *Pediat. Radiol.*, 34: 24–37, 2004.
10. MISSER, J.S.: Other soft tissue sarcomas in childhood. In: Pizzo, Poplack: *Principles and practice of pediatric Oncology*. Lippincott-Raven, 3rd edition, 1997, 865–888.
11. MURPHEY, M. D., JELINEK, J. S., KRANSDORF, M. J., FLEMMING, D. J., TEMPLE, H. T., SMITH, S. E.: Imaging of synovial sarcoma. *Radiol., Suppl.* 209: 421, 1998.
12. NAKANISHI, H., ARAKI, N., SAWAI, Y., KUDAWARA I., MANO M., SHIGURO, S., UEDA T., YOSHIKAWA, H.: Cystic synovial sarcomas: imaging features with clinical and histopathologic correlation. *Skeletal Radiol.*, 32: 701–707, 2003.
13. PAPPO, A. S., FONTANESI, J., LUO, X.: Synovial sarcoma in children and adolescents: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J. Clin. Oncol.*, 12: 2360–2366, 1994.
14. PAULINO, A.C.: Synovial sarcoma prognostic factors and patterns of failure. *Amer. J. Clin. Oncol.*, 27: 122–12, 2004.
15. POVÝŠIL, C.: Nádory kloubů. In: *Kolektiv autorů: Speciální patologie III. díl*. Praha, Karolinum 1999, 69.
16. REYES, J. M. S., MEXIA, M. A., TAPIA, D. Q., ARAMBURU, J. A.: Extensively calcified synovial sarcoma. *Skeletal Radiol.*, 26: 671–673, 1997.
17. SIEGEL, M. J.: Magnetic resonance imaging of musculoskeletal soft tissue masses. *Radiol. Clin. N. Amer.*, 39: 701–720, 2001.
18. TRASSARD, M., LE DOUSSAL, V., Hacene, K. et al.: Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J. Clin. Oncol.*, 19: 525–34, 2001.
19. WEXLER, L. H.: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. In: Pizzo, Poplack: *Principles and practice of pediatric oncology*, Lippincott – Raven, 3rd edition, 1997, 799–830.

MUDr. Jarmila Skotáková, CSc.,
Klinika dětské radiologie FN Brno,
Černopolní 9,
625 00 Brno
E-mail: j.skotakova@post.cz

Práce byla přijata 31. 8. 2005.