

Rdzeniak – heterogenność utkania histopatologicznego

Medulloblastoma – heterogeneous histopathology

Zakład Patologii, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, tel.: 22 815 19 60,

e-mail: wgwgrajkowska75@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Rdzeniak to wysoce złośliwy nowotwór zarodkowy wieku rozwojowego występujący w tylnej jamie czaszki, najczęściej w robaku mózdzku. Nowotwór ten szybko rozprzestrzenia się drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Obecna klasyfikacja WHO (2007) wyróżnia rdzeniaka klasycznego i cztery jego warianty: desmoplastyczny/guzkowy, z silnie wyrażoną guzkowością, anaplastyczny i wielkokomórkowy. Rdzeniak klasyczny to guz bogatokomórkowy, złożony z małych komórek z wyraźnym jądrem i skąpą cytoplazmą. Niekiedy w utkaniu guza występują rozety Homera Wrighta. Rdzeniak desmoplastyczny/guzkowy charakteryzuje się obecnością obszarów guzkowych o zmniejszonej komórkowości otoczonych przez pola bogatokomórkowe z wyraźną desmoplazją. Rdzeniak prezentujący silnie wyrażoną guzkowość występuje zwykle u dzieci poniżej 3. roku życia i jest nowotworem, w którym dojrzewanie neurocytarne jest zaawansowane. Warianty guzkowe rdzeniaka występujące u małych dzieci cechują się lepszą prognozą niż wariant klasyczny guza. Rdzeniak wielkokomórkowy charakteryzuje się obecnością dużych komórek z okrągłym jądrem i wyraźnym jądrem. W wariantach anaplastycznym rdzeniaka komórki nowotworowe wykazują wyraźny pleomorfizm jądrowy, wzajemnie się modelują, intensywnie się dzielą i ulegają apoptozie. Ze względu na rzadkość występowania guzów o fenotypie wyłącznie wielkokomórkowym, a znacznie częściej rdzeniaków zawierających zarówno komórki charakterystyczne dla rdzeniaka wielkokomórkowego, jak i komórki o fenotypie anaplastycznym, postuluje się używanie wspólnej nazwy *rdzeniak anaplastyczny/wielkokomórkowy*. Nowotwory te charakteryzują się wyjątkowo agresywnym przebiegiem klinicznym.

Słowa kluczowe: rdzeniak, klasyfikacja, warianty histopatologiczne, nowotwory embrionalne, PNET

Summary

Medulloblastoma is the most common paediatric brain tumour. It is a malignant embryonal tumour of the cerebellum with predominantly neuronal differentiation and tendency to metastasises via CSF pathways. The WHO classification of CNS tumours (2007) distinguishes classic medulloblastoma and four variants: desmoplastic/nodular (D/N), medulloblastoma with extensive nodularity (MBEN), anaplastic medulloblastoma and large cell medulloblastoma. Classic medulloblastoma consists of sheets of small cells with prominent nucleus and scant cytoplasm. Neoplastic cells of classic medulloblastoma might be elongated with oval nuclei and display moderate nuclear pleomorphism. Some classic tumours contain Homer Wright rosettes or palisades. The main histopathological features of D/N medulloblastoma and MBEN are nodules of differentiated neurocytic cells and internodular desmoplasia. Anaplasia in medulloblastoma is defined as marked nuclear pleomorphism, cell molding, cell wrapping, high mitotic activity and apoptosis. The large cell medulloblastoma contains groups of large cells with round nuclei with a single nucleolus. Because of the rarity of the pure large cell medulloblastoma and mixture of large cell and anaplastic phenotypes in some medulloblastoma, it is suggested to combine the two variants into a single category of large cell/anaplastic medulloblastoma. MBENs and D/N medulloblastomas in infants have better prognosis than classic tumours. Large cell/anaplastic medulloblastomas are more aggressive tumours.

Key words: medulloblastoma, classification, histopathological variants, embryonal tumours, PNET

RDZENIAK (MEDULLOBLASTOMA) – DEFINICJA

Rdzeniak to wysoce złośliwy nowotwór zarodkowy wieku rozwojowego występujący w tylnej jamie czaszki, najczęściej w robaku mózdzku i w stropie komory IV. U pacjentów starszych częściej rozwija się w półkulach mózdzku. Określany jest IV stopniem złośliwości w czterostopniowej skali wg kryteriów WHO^(1,2). Nowotwór ten szybko rozprzestrzenia się drogą płynu mózgowo-rdzeniowego w obrębie przestrzeni podpajęczynówkowej kanału kręgowego i mózgu.

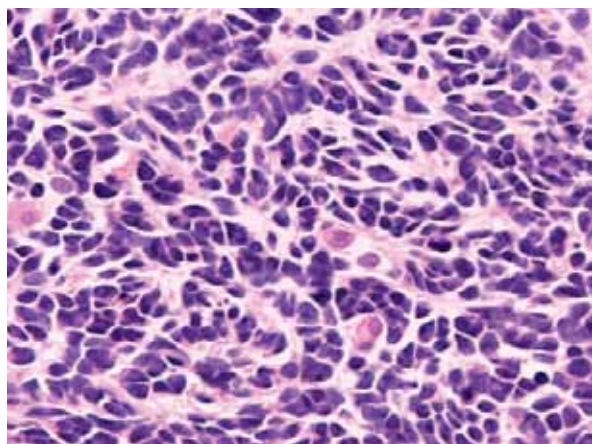
CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA

Medulloblastoma jest najczęstszym nowotworem złośliwym mózgu u dzieci i stanowi około 20% guzów mózgu u pacjentów <21. roku życia. Szczyt zachorowalności występuje około 7. roku życia. Siedemdziesiąt procent rdzeniaków rozwija się u pacjentów poniżej 16. roku życia, a prawie 65% pacjentów stanowią chłopcy^(3,4).

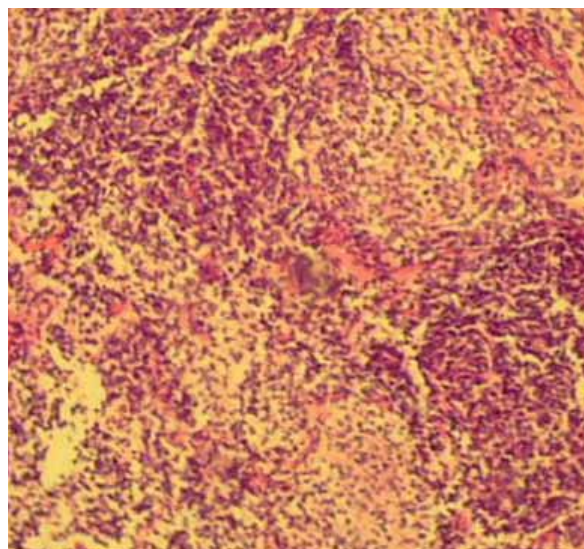
KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA

Obecna klasyfikacja WHO (2007) nowotworów ośrodkowego układu nerwowego^(1,2) wyróżnia rdzeniaka klasycznego i cztery jego warianty: desmoplastyczny/guzkowy, z silnie wyrażoną guzkowością, anaplastyczny i wielkokomórkowy.

Rdzeniak klasyczny to guz bogatkomórkowy, złożony z komórek o małym, okrągłym bądź owalnym jądrze i prawie niewidocznej cytoplazmie⁽³⁻⁶⁾. Guz ten cechuje się bardzo gęstym, zbitym utkaniem komórkowym, zwykle tworzącym lite pola, niekiedy pasma, palisady i układy rozetowate. Typowa komórka rdzeniaka zawiera hiperchromatyczne jądro oraz bardzo skąpą cytoplazmę. Obok jąder o okrągłych bądź owalnych zarysach nierzadko spotyka się jądra kształtu marchewkowatego. Chromatyna jąder jest często grudkowa, niekiedy widoczne są jąderka. W 40% przypadków guzy wykazują różnicowanie neuroblastyczne z tworzeniem rozet typu Homera Wrighta (rys. 1).



Rys. 1. Rdzeniak klasyczny złożony z litych nacieków niskoróżnicowanych komórek, ogniskowo tworzących struktury rozetowate



Rys. 2. Rdzeniak desmoplastyczny z wyraźnymi wyspami jasnymi zawierającymi komórki o różnicowaniu neurocytarnym, otoczonymi obszarami gęstokomórkowymi

Rozety te nie posiadają prawdziwego światła, a jedynie wianuszkowaty układ komórek wokół neuropilu. Czasem w obrębie guza obserwuje się układy komórek nowotworowych wokół naczyń krwionośnych, tzw. pseudorozety. Niekiedy w utkaniu rdzeniaka można spotkać komórki przypominające komórki zwojowe bądź zwojopodobne (*ganglioid cells*). Aktywność mitotyczna rdzeniaka jest zwykle wysoka, a wiele komórek ulega również apoptozie. Prawie każdy rdzeniak zawiera komórki martwicze, a czasem wyraźne obszary martwicy. W niektórych klasycznych rdzeniakach obserwuje się proliferację naczyń krwionośnych oraz drobne zwapnienia⁽³⁻⁶⁾. Należy pamiętać, że w utkaniu rdzeniaka klasycznego mogą pojawić się pojedyncze obszary komórek o anaplastycznym fenotypie, jak również ogniskowa guzkowość, bez desmoplazji⁽⁴⁾.

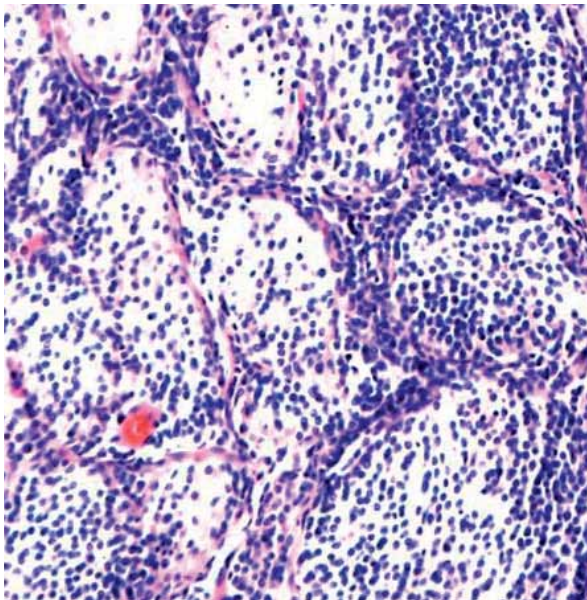
Rdzeniak desmoplastyczny/guzkowy (*desmoplastic/nodular medulloblastoma*) charakteryzuje się obecnością obszarów guzkowych o zmniejszonej komórkowości (tzw. wysp jasnych) otoczonych przez pola bogatkomórkowe, często z dużą aktywnością mitotyczną komórek nowotworowych (rys. 2). W obszarach międzyguzkowych występuje wyraźna desmoplazja z gęstą siecią włókien retikuliny⁽⁷⁾. Komórki w obrębie wysp przypominające neurocyty wykazują wyraźną immunоекспресję markerów różnicowania neuronalnego, takich jak synaptofizyna i NEU-N. W obszarach pomiędzy guzkami komórki nowotworowe wykazują znacznie słabsze różnicowanie neurocytarne bądź całkowity jego brak. Indeks proliferacyjny Ki67 jest znacznie wyższy w rejonie międzyguzkowym niż w komórkach tworzących guzki. Warunkiem rozpoznania tego typu rdzeniaka jest obecność guzków, a nie tylko desmoplazji. Ostatnia klasyfikacja WHO wyróżnia także typ **prezentujący silnie wyrażoną guzkowość (*medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN*)**^(3,8). Guz ten występuje zwykle u dzieci poniżej 3. roku życia i jest nowotworem o zaawansowanym dojrzewaniu neuronalnym/neurocytarnym, obejmującym przeważający obszar guza⁽⁸⁾. Utkanie nowotworu cechuje silna

guzkowość. Guzki, zwykle duże i o nieregularnych kształtach, utworzone są przez komórki neurocytarne otoczone neuropilem (rys. 3). Często komórki przypominające neurocyty tworzą układy linijne. W obszarach pomiędzy guzkami obecna jest niewielka desmoplazja. Nowotwór ten cechuje się lepszym rokowaniem niż rdzeniak klasyczny.

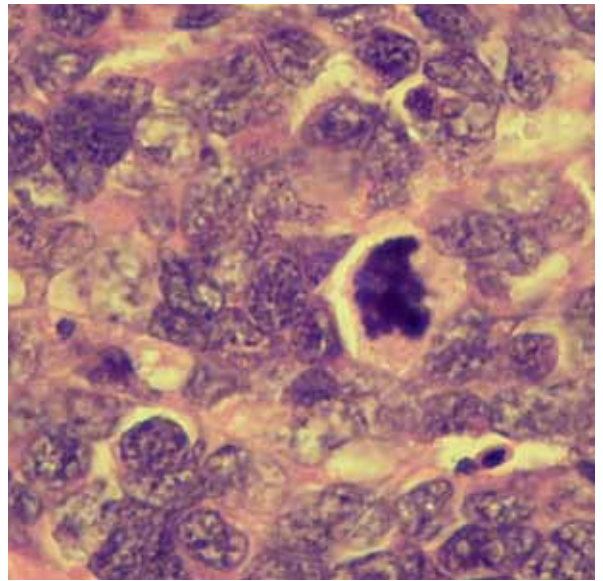
W wariacie anaplastycznym rdzeniaka (*anaplastic medulloblastoma*) komórki nowotworowe są większe, z wyraźnym pleomorfizmem jądrowym (rys. 4), z licznymi mitozami i apoptozą oraz wzajemnym modelowaniem się^(5,6,9). Figury podziałów mitotycznych, w tym atypowe, są częste, obszary martwicy rozległe. Rdzeniak zawierający głównie duże komórki z okrągłym jądrem i wyraźnym jąderkiem, występujący u małych dzieci i cechujący się wyjątkowo złą prognozą, został opisany przez Giangaspera jako **typ wielkokomórkowy (large cell medulloblastoma)**⁽¹⁰⁾. Jednak rzadko występują guzy prezentujące wyłącznie fenotyp wielkokomórkowy, znacznie częściej rdzeniaki zawierają zarówno komórki charakterystyczne dla rdzeniaka wielkokomórkowego, jak i komórki o fenotypie anaplastycznym. Z tego względu postuluje się używanie wspólnej nazwy **rdzeniak anaplastyczny/wielkokomórkowy**⁽¹¹⁾. Nowotwory te charakteryzują się wyjątkowo agresywnym przebiegiem klinicznym i wymagają intensywniejszego leczenia.

Rzadkim podtypem wyróżnionym w klasyfikacji WHO jest **rdzeniakomięśniak (medulloblastoma)**, w którego utkanie występują niedojrzałe komórki mięśniowe – rabdomyoblasty^(1,2). Innym równie rzadkim podtypem jest **rdzeniak barwnikowy (melanotic medulloblastoma)**, zawierający komórki neuroepitelialne wytwarzające barwnik^(1,2).

Guzy drobnookrągłokomórkowe mózdzku, w których stwierdzono różnicowanie adipocytarne, bywały określane jako **lipomatous medulloblastoma**^(1,2). Jednak ze względu na wyraźne różnicowanie neurocytarne i dobre rokowanie w nowej



Rys. 3. Rdzeniak z wyraźną guzkowością (MBEN) zawierający duże obszary z licznymi guzkami



Rys. 4. Rdzeniak anaplastyczny/wielkokomórkowy złożony z komórek modelujących się wzajemnie, z wyraźnym pleomorfizmem jądrowym i obecnością atypowych mitoz

klasyfikacji WHO zostały one umieszczone w grupie guzów neuronalnych i mieszanych jako **tłuszczakonerwiak ośrodkowy mózdzku (cerebellar liponeurocytoma)**^(1,2).

IMMUNOHISTOCHEMIA

Komórki rdzeniaka wykazują różnorodną ekspresję markerów różnicowania neuronalnego. Najbardziej charakterystyczna jest ekspresja synaptofizyny, która może jednak mieć charakter ogniskowy, a odsetek immunododatnich komórek może być bardzo mały. Podobnie może być z ekspresją innych markerów różnicowania neuronalnego, takich jak NEU-N, beta-tubulina klasy III. Ogniskowo można stwierdzić również ekspresję kwaśnego włóknikowego białka glejowego (GFAP).

HISTOPATOLOGIA RDZENIAKÓW A IMPLIKACJE KLINICZNE

Najczęstszym typem rdzeniaka jest rdzeniak klasyczny. Rdzeniaki desmoplastyczne (desmoplastyczne/guzkowe i z silnie wyrażoną guzkowością) występują częściej u małych dzieci, poniżej 3. roku życia, jak również u młodych dorosłych^(7,8). Guzy desmoplastyczne u małych dzieci rokują lepiej niż rdzeniaki klasyczne i anaplastyczne/wielkokomórkowe^(7,8). Pacjenci z tymi nowotworami mogą być klasyfikowani w grupie mniejszego ryzyka.

Wariant wielkokomórkowy rdzeniaka wiąże się ze złą prognozą i rozsiewem choroby nowotworowej, z kolei anaplastyczna jest uznawana za niekorzystny czynnik rokowniczy, lecz nie wszystkie typy anaplastyczne rokują gorzej niż rdzeniaki klasyczne⁽¹¹⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (red.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007.
2. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. i wsp.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114: 97-109.
3. Ellison D.: Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2002; 28: 257-282.
4. Ellison D.W.: Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol.* 2010; 120: 305-316.
5. Gilbertson R.J., Ellison D.W.: The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3: 341-365.
6. Gulino A., Arcella A., Giangaspero F.: Pathological and molecular heterogeneity of medulloblastoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20: 668-675.
7. McManamy C.S., Pears J., Weston C.L. i wsp.: Clinical Brain Tumour Group: Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas – defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol.* 2007; 17: 151-164.
8. Giangaspero F., Perilongo G., Fondelli M.P. i wsp.: Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J. Neurosurg.* 1999; 91: 971-977.
9. Eberhart C.G., Burger P.C.: Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol.* 2003; 13: 376-385.
10. Giangaspero F., Rigobello L., Badioli M. i wsp.: Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16: 687-693.
11. McManamy C.S., Lamont J.M., Taylor R.E. i wsp.: United Kingdom Children's Cancer Study Group: Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62: 627-632.