

MEZENHIMALNI HONDROSARKOM - TERAPIJSKI IZAZOV

LEA GALUNIĆ BILIĆ¹, ZDENKO KRAJINA¹, ANTONIO JURETIĆ^{1,2}, VANJA DEKLEVA¹, KREŠIMIR LONČAR¹,
LANA JAJAC BRUČIĆ¹, ANA MIŠIR KRPA¹, FEDOR ŠANTEK^{1,2}, MARTINA BAŠIĆ KORETIĆ¹

Mezenhimalni hondrosarkom je agresivniji podtip konvencionalnog hondrosarkoma. Čini oko 2% svih hondrosarkoma. Javlja se u svim dobnim skupinama, češće u mlađoj populaciji. S obzirom na njegovu nisku incidenciju, konsenzus o optimalnom liječenju nije postignut. Cilj je prikazati naše iskustvo liječenja bolesnice s rijetkim tumorom i poteškoće s njim. Bolesnica u dobi od 46 godina nekoliko je godina imala tegobe u obliku nedefiniranih bolova i osjećaja pritiska u desnoj okcipitalnoj regiji, a poslije i desnostranu naglušnost. MR snimkom glave i vrata verificira se ekspanzivna lezija s prodorom kroz okcipitalnu kost desno i kompresijom desne cerebelarne hemisfere. Provede se operacijski zahvat kojim se cijela tvorba ukloni, a histološkom analizom verificira se mezenhimalni hondrosarkom. Kontrolna MR snimka dva mjeseca nakon toga pokazuje recidiv tumora, zbog čega je obavljena reoperacija s histološkim nalazom mezenhimalnog hondrosarkoma. Adjuvantnom 3D konformalnom radioterapijom (3D-CRT) zahvaćenog područja primjenjuje se tumorska doza od 56 Gy-a u 28 frakcija. Bolesnicu se nakon toga redovito ambulantno prati. Kontrolni PET/CT nalaz pokazuje patološko nakupljanje FDG-a u području vrata i pluća. Učinjenim UZV pregledom vrata s citopunkcijom limfnog čvora verificira se samo subakutna upala. Vezano za suspektne promjene u plućima konzultira se torakalni kirurg, radi eventualne biopsije i/ili kirurškog uklanjanja, ali su preporučene redovite kontrole.

Mezenhimalni hondrosarkom je vrlo rijedak tumor s visokom tendencijom lokalne agresivnosti i udaljenih metastaza. U prikazanom slučaju postoperacijsko radioterapijsko liječenje s učestalim praćenjem zasad je uspješno. Ostaje pitanje kada uključiti i koju kemoterapijsku opciju primijeniti u liječenju ovog rijetkog tumora.

Deskriptori: HONDROSARKOM, MEZENHIMALNI – komplikacije, dijagnoza, radioterapija, operacija; ODRASLI

Mezenhimalni hondrosarkom je maligni tumor hondrogenog podrijetla. On čini oko 2% do 10% svih hondrosarkoma. Prvi put su ga opisali Lichtenstein i Bernstein 1959. godine (1), a do danas je objavljeno manje od 500 slučajeva mezenhimalnog hondrosarkoma, uglavnom kao „prikaz slučaja“ s pregledom literature, ili kao retrospektivne histopatološke ili radiološke serije, bez adekvatnih podataka i informacija o kliničkom ponašanju tumora, njegovom liječenju i prognozi. Karakterizira ga bifa-

zični histološki izgled, koji se sastoji od malih okruglih stanica između kojih postoje otoci dobro diferenciranog hrskavičnog matriksa (2). Zbog agresivnog kliničkog ponašanja mezenhimalni hondrosarkom se svrstava u sarkome visokog gradusa, iako ne ispunjava sve patohistološke kriterije za tu klasifikaciju (3). Može se javiti u svim dobnim skupinama, ali češće se javlja u mlađe populacije u dobi između 15-35 godina. Bolest je karakterizirana brzim rastom, niskom tendencijom metastaziranja i visokim postotkom relapsa (4, 5). Budući da je incidencija mezenhimalnog hondrosarkoma vrlo rijetka, konsenzus o optimalnom liječenju još nije postignut. Preporuča se resekcija sa širokim rubovima, ali ona često nije dovoljna (npr. kod parameningealne lokalizacije). Učinkovitost adjuvantne kemoterapije i/ili radioterapije nije dovoljno definirana. Iako nema statistički značajne razlike, čini se da bolesnici

liječeni radioterapijom imaju bolje mogućnosti za preživljenjem (6).

Cilj nam je prikazati bolesnicu s rijetkim oblikom tumora i njegov terapijski izazov. Bolesnica je liječena operativno i radijacijskom terapijom, ali ostaje pitanje kada uključiti kemoterapiju (adjuvantno ili kod ponovne pojave relapsa), kao i koji kemoterapijski protokol primijeniti.

PRIKAZ BOLESNIKA

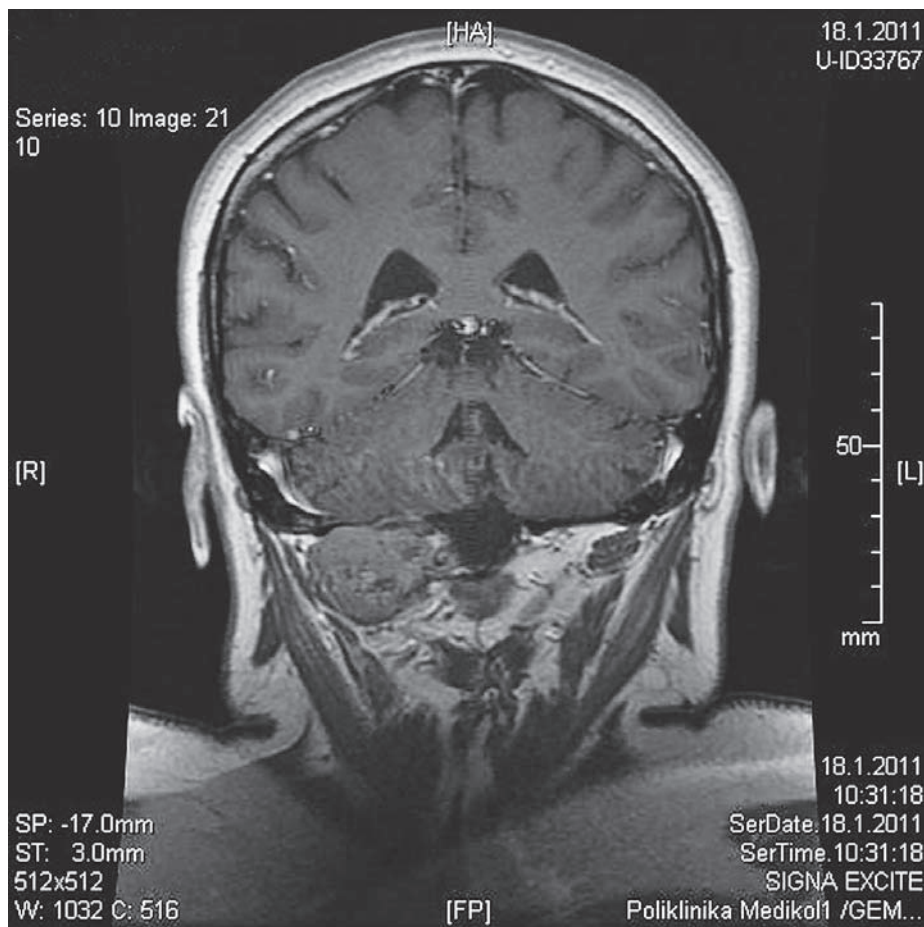
Bolesnica u dobi od 46 godina žali se da otprije nekoliko godina ima tegobe u obliku nedefiniranih bolova i osjećaja pritiska u desnoj okcipitalnoj regiji, a novonastala je i desnostrana naglušnost. MR pregledom glave i vrata verificira se opsežan ekstrakranijski tumorski proces okcipitalne regije, koji je slabo vaskulariziran te kompresijski djeluje na desnu hemisferu malog mozga (slika 1). Lezija je

¹ Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra kliničke onkologije, Šalata 3, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Antonio Juretić, Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: antonio.juretic@zg.t-com.hr



Slika 1. MR mozga i vrata: ekspanzivna lezija kondilarnog dijela okcipitalne kosti s desne strane. Lezija mjeri 34x31x44 mm, heterogenog je karaktera, dijelom kalcificirana.

heterogenog karaktera, dijelom kalcificirana, širi se intrakranijski te komprimira desnu cerebelarnu hemisferu. MSCT angiografija pokazuje oskudnu vaskularizaciju ekspanzivne tvorbe. Temeljem navedenog indicira se i provede operacijski zahvat kojim se tumorski proces ukloni u cijelosti te se tkivo tumora pošalje na PHD analizu. Histološki nalaz pokazuje uniformne mezenhimalne stanice, mjestimično s hemangiopericitomskim rasporedom. Između tih stanica nalaze se područja hondroidne diferencijacije, mjestimično sa žarištima okoštavanja. Takav histološki nalaz odgovara mezenhimalnom hondrosarkomu. Tumorski proces je operativnim zahvatom uklonjen u cijelosti, no kontrolni MR pregled dva mjeseca nakon operativnog zahvata pokazao je recidiv tumora, pa je bolesnica reoperirana. Histološka slika odgovara recidivu mezenhimalnog hondrosarkoma. U bolesnice je indicirana adjuvantna 3D konformalna radioterapija zahvaćenog područja. Bolesnici je u razdoblju od 29. 08. 2011. do 17. 10. 2011. aplicirana tumor-

ska doza od 56 Gy-a u 28 frakcija na zahvaćeno područje. Otad je bolesnica u redovitom, učestalom ambulantnom praćenju. Nakon provedenog radioterapijskog liječenja učinjen je PET/CT pregled koji pokazuje patološko nakupljanje FDG-a u području vrata i pluća. Zbog toga je učinjen UZV vrata u području ožiljka subokcipitalno s citopunkcijom te je dobiven citološki nalaz za subakutnu upalu. Konzultiran je torakalni kirurg, koji smatra da su nodusi u plućima bez značajne aktivnosti te preporuča redovite kontrole. Bolesnica je u redovitom onkološkom praćenju te je bez znakova relapsa bolesti 14 mjeseci nakon radioterapijskog liječenja.

RASPRAVA

Mezenhimalni hondrosarkom čini oko 2% svih hondrosarkoma, što ga svrstava u vrlo rijetke tumore. Iako je kao entitet prepoznat prije više od 50 godina, još i sad znači dijagnostički i prognostički problem kao i izazov za optimalno liječenje,

a razlog tome je najvećim dijelom njegova rijetka pojavnost. Tumor obično nastaje u području kostura, najčešće zahvaća femur, humerus i ilijačnu kost. Također se može razviti kao primarni tumor u području periostealnog živčanog i mišićnog tkiva u području donjih i gornjih ekstremiteta. Što se tiče cervikalnog područja, opisani su slučajevi intrakranijskih mezenhimalnih hondrosarkoma koji potječu iz prednjeg *falxa cerebri*, zatim smješteni u meningealnim ovojnicama, intracerebralni hondrosarkomi te također tumori locirani u maksilarnom sinusu (4).

Bolesnici su češće žene, u dobi između 13. i 61. godine života. Klinička slika bolesti varira ovisno o primarnoj lokalizaciji tumora (ranije se javljaju simptomi bolesti kad je tumor lociran u području glave i vrata) i ovisno o veličini primarnog tumora. Metastatsko širenje se obično javlja mnogo kasnije. Može metastazirati u lumbalne kralješke, rebra, srce ili u intraabdominalne organe (4-6). Dijagnoza je katkad incidentalna (7).

Konvencionalne RTG i CT snimke pokazuju mekotkivnu masu, dobro ograničenu, lobuliranu, ekspanzivnu tvorbu, sa znakovima kalcifikacija u obliku prstena ili lukova, s apsorpcijom kontrasta u perifernim područjima lezije (8, 9). Također mogu postojati centralna područja atenuacije zbog prisutnosti otoka dobro diferenciranog hrskavičnog tkiva i nediferenciranih vaskularnih područja u tumorskom tkivu. Na MR slikama tumor je lakše identificirati. T2 sekvence jasno prikazuju strukturu koja se sastoji od dviju komponenata sastavljenih od kalcificiranih i nekalcificiranih područja (10).

Mezenhimalni hondrosarkom je maligni tumor visokog gradusa, hondrogenog podrijetla, histološki s bifazičnim izgledom koji karakteriziraju: 1. nediferencirane, male, monomorfne, okrugle, atipične mezenhimalne stanice koje su CD 57 i CD 99 pozitivne i 2. mali, dobro diferencirani otoci hrskavičnog tkiva (osnovno za dijagnozu), S-100 pozitivni pomiješani s nediferenciranom komponentom i katkad kalcificirani (11-13). Te komponente rastu oko krvnih žila hemangiopericitomskog izgleda. Iako obično nema tumorske nekroze i mitotički indeks je razmjerno nizak, mezenhimalni hondrosarkom se klasificira kao gradus 3 u gradusnim sustavima *National Cancer Institute* (NCI) i *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group* (FNCLCC) (14).

Ta se klasifikacija bazira na kliničkom ponašanju koje je vrlo maligno, s učestalim kasnim lokalnim i metastatskim relapsima, što vodi do lošeg ishoda. Mezenhimalni hondrosarkom se mora diferencirati od ostalih tumora malih stanica: perifernog neuroektodermalnog tumora (PNET), Ewingovog sarkoma, slabo diferenciranog sinovijalnog sarkoma, malignog hemangiopericitoma, malignog fibroznog histiocitoma, perifernog neuroblastoma, embrionalnog rabdomiosarkoma.

Kao i kod drugih rijetkih tumora, nema randomiziranih studija koje bi definirale terapiju izbora za mezenhimalni hondrosarkom. Radikalni operativni zahvat je „zlatni standard“ u liječenju mezenhimalnog hondrosarkoma, ako je klinički i anatomske operacija moguća. Procijenjuje se da se kod otprilike 50% bolesnika može postići totalna resekcija, ali kod čak do 50% bolesnika je potrebna reoperacija. Operacija je osnova lokalnog liječenja, pokazuje bolje preživljenje kod bolesnika koji su imali radikalnu resekciju. Radioterapija baze lubanje kod mezenhimalnog hondrosarkoma, odnosno doze koje se mogu primijeniti, ograničene su tolerancijom rizičnih organa kao moždanog tkiva, kralježnične moždine ili optičkih struktura. Stoga se najčešće primjenjuju doze između 44.4 i 54 Gy-a (15). Postoperativna lokalna radioterapija smanjuje rizik lokalnog recidiva, a postoperativna sistemska kemoterapija može smanjiti rizik pojave metastaza (16).

Uloga neoadjuvantne radioterapije i/ili kemoterapije u liječenju mezenhimalnog hondrosarkoma je kontroverzna. Ona ima svoje mjesto u liječenju, ali broj objavljenih slučajeva je malen. Harwood i sur. (17) su objavili da mezenhimalni hondrosarkom odgovara na iradijaciju, pa preporučuju primjenu kombinacije kemoterapije i radioterapije u neresektabilnih tumora i onih s nedovoljnom marginom. Huvos i sur. (18) su objavili retrospektivnu studiju u kojoj su bolesnici liječeni preoperativnom kemoterapijom (visokim dozama metotreksata). Od devetero bolesnika u troje je postignuta kompletna, u troje parcijalna remisija, a u njih troje kemoterapija nije postigla odgovor. U tom se radu upućuje na to da su tumori s visokim postotkom malih stanica i ograničenim udjelom hrskavičnog tkiva osjetljiviji na kemoterapiju i radioterapiju, kao i drugi sarkomi malih stanica (18). Nooij i sur. (19) uočili su dobar

patološki odgovor primarnih tumora u bolesnika koji su preoperativno primali doksorubicin-cisplatina kombinaciju lijekova, ali ista kombinacija lijekova je imala ograničeni odgovor u bolesnika s metastatskim mezenhimalnim sarkomom. Iako nedostaje prospektivnih studija, smatra se da je mezenhimalni hondrosarkom osjetljiv na kemoterapiju baziranu na doksorubicinu, koja se upotrebljava i u drugim koštanim tumorima (20). *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) smjernice preporučaju upotrebu protokola za Ewingov sarkom (21).

Proгноза bolesnika s mezenhimalnim sarkomom razmjerno je loša, ali recentne studije u kojima se primjenjuje suvremena terapija pokazuju poboljšanje preživljenja (15, 22). Tijek mezenhimalnog hondrosarkoma može se produžiti, s tendencijom kasnog recidiva i metastaziranja. Metastatske promjene su najčešće prisutne u plućima i kostima. Kada god je moguća, preporuča se operacija recidiva i metastaza, jer ona može rezultirati zadovoljavajućom kontrolom bolesti. Prema Huvos i sur. (18) prosječno preživljenje bolesnika je 37,9 mjeseci, i oko 28% njih živi 10 godina nakon postavljanja dijagnoze (18).

Mezenhimalni hondrosarkom je vrlo rijedak tumor s visokom tendencijom lokalne agresivnosti, pa i udaljenih metastaza. Budući da je tumor vrlo rijedak, teško je odrediti koliko često treba pratiti bolesnika, potencijalni benefit radioterapijskog i kemoterapijskog liječenja ostaje nepoznat, te ostaje na odluci i dogovoru bolesnika i ordinarijusa, a svaki novi simptom, makar i godinama nakon postavljene dijagnoze, mora se shvatiti ozbiljno. U vođenju bolesnice koje smo prikazali, agresivna priroda bolesti zahtijevala je uz kirurški zahvat i postoperacijsko radioterapijsko liječenje s učestalim praćenjem bolesnice.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Lichtenstein L, Bernstein D. Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. *Cancer*. 1959; 12:1142-57.
2. Shakked RJ, Geller DS, Gorlick R, Dorfman HD. Mesenchymal chondrosarcoma. Clinicopathologic study of 20 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136:61-75.
3. Fletcher DM, Unni KK, Mertens F. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Soft Tissue and Bone*. 2nd ed. Lyon: IARC Press; 2002:14-8, 247-57.

4. Scheithauer BW, Rubinstein LJ. Meningeal mesenchymal chondrosarcoma: report of 8 cases with review of the literature. *Cancer*. 1978;42: 2744-52.
5. Yamamoto H, Watanabe K, Nagata M, et al. Surgical treatment for pancreatic metastasis from soft tissue sarcoma: report of two cases. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:198-200.
6. Salvati M, Caroli E, Frati A, et al. Central nervous system mesenchymal chondrosarcoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24:317-24.
7. Kaneko T, Suzuki Y, Takata R, Takata K, Sakuma T, Fujioka T. Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma of the kidney. *Int J Urol*. 2006;13:285-6.
8. Shapeero LG, Vanel D, Couanet D, Contesso G, Ackerman LV. Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma. *Radiology*. 1993;186:819-26.
9. Hashimoto N, Ueda T, Joyama S, et al. Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients. *Skeletal Radiol*. 2005; 34:785-92.
10. Shinaver CN, Mafee MF, Choi KH. MRI of mesenchymal chondrosarcoma of the orbit: case report and review of the literature. *Neuroradiology*. 1997;39:296-301.
11. Trembath DG, Dash R, Major NM, Dodd LG. Cytopathology of mesenchymal chondrosarcomas: a report and comparison of four patients. *Cancer*. 2003;99:211-6.
12. Chhieng D, Cohen JM, Waisman J, Fernandez G, Cangiarella J. Fine needle aspiration cytology of hemangiopericytoma: a report of five cases. *Cancer*. 1999;87:190-5.
13. Nakashima Y, Unni KK, Shives TC, Sweet RG, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer*. 1986;57:2444-53.
14. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:350-62.
15. Dantonello TM, Int-Veen C, Leuschner I, et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer*. 2008;112:2424-31.
16. Ranjan A, Chacko G, Joseph T, Chandi SM. Intraspinal mesenchymal chondrosarcoma: case report. *J Neurosurg*. 1994;80:928-30.
17. Harwood AR, Krajchich JJ, Fornasier VL. Mesenchymal chondrosarcoma: a report of 17 cases. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;158:144-8.
18. Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal chondrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer*. 1983;51:1230-37.
19. Nooij MA, Whelan J, Bramwell VH, et al. Doxorubicin and cisplatin chemotherapy in high-grade spindle cell sarcomas of the bone, other than osteosarcoma or malignant fibrous histiocytoma: A European Osteosarcoma Intergroup Study. *Eur J Cancer*. 2005;41:225-30.
20. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008;13:320-9.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology, 2012. Soft tissue sarcoma V.1.2012. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.
22. Riedel RF, Larrier N, Dodd L, Kirsch D, Martinez S, Brigrman BE. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2009; 10:94-106.

Summary

MESENCHYMAL CHONDROSARCOMA - A THERAPEUTIC CHALLENGE

L. Galunić Bilić, Z. Krajina, A. Juretić, V. Dekleva, K. Lončar, L. Jajac Bručić, A. Mišir Krpan, F. Šantek, M. Bašić-Koretić

Mesenchymal chondrosarcoma is an aggressive subtype of chondrosarcoma that accounts for less than 1% of all sarcomas. Although it appears in all age groups, it is more frequent in younger patients. In view of its low incidence, there is no consensus about its optimal treatment. The aim of this presentation is to share our experience of treating a patient suffering from mesenchymal chondrosarcoma. A 46-year-old female patient suffered for several years from health problems in the form of undefined pain and pressure in the right occipital region and later in the form of right-sided deafness. Magnetic resonance imaging showed an extracranial tumor mass spreading through the occipital bone into the neighboring brain tissue. An operation was performed and the tumor was removed. Histopathologic examination demonstrated mesenchymal chondrosarcoma. Follow up MRI revealed tumor relapse and a second operation was performed. Histopathology confirmed mesenchymal chondrosarcoma. As adjuvant therapy, 3D-CRT treatment using a tumor dose of 56 Gy in 28 fractions was administered. Afterwards, the patient was regularly followed up. Postoperative follow up using positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) disclosed pathologic accumulation of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) in the neck lymph nodes and lung parenchymal tissue. Ultrasound guided fine needle aspiration of the suspect neck lymph nodes was performed but only inflammatory cells and no tumor cells were found. With regard to the suspect FDG accumulation in the lung tissue, a thoracic surgeon was consulted. He suggested regular follow up of the patient. Mesenchymal chondrosarcoma is a relatively rare tumor with a high tendency towards local aggressive growth and distant metastases. As regards the presented case, adjuvant radiotherapy with regular follow up appointments seems to be an advisable and rational option. The question that remains is: which chemotherapy option should be administered and when in the treatment of this rare type of tumor?

Descriptors: CHONDROSARCOMA, MESENCHYMAL – complications, diagnosis, radiotherapy, surgery; ADULT

Primljeno/Received: 9. 10. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 1. 2013.