

Rhabdoidné nádory

Rhabdoid Tumours

Vasovčák P., Puchmajerová A., Křepelová A.

Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Súhrn

Rhabdoidné nádory (RT) sú vzácné, vysoko maligne nádory. Patria do skupiny embryonálnych typov nádorov, a preto sa vyskytujú typicky v útlom detskom veku (medzi 0.–2. rokom života). Najčastejšie sa vyskytujú v mozgu a obličkách, ale môžu vyrastať aj z mäkkých tkanív v ktorejkoľvek časti tela. Rhabdoidné nádory patria medzi veľmi agresívne typy nádorov s vysokou mortalitou. K diagnóze vedie histologické a imunocytochemické vyšetrenie. Tieto nádory môžu byť tvorené výlučne rhabdoidnými bunkami alebo tvoria mix s primitívnymi neuroektodermálnymi, mezenchymálnymi a/alebo epiteliálnymi bunkami, označovanými spoločným názvom – atypický teratoidný/rhabdoidný nádor (AT/RT). Vzhľadom k raritnému výskytu a nie vždy špecifickému histologickému obrazu k diagnostike rhabdoidných nádorov výrazne prispeli molekulárne-genetické štúdie. V patogenéze väčšiny rhabdoidných nádorov hrá zásadnú úlohu bialelická inaktivačná mutácia tumor supresorového génu *SMARCB1*. Až tretina mutácií je zárodočných, čo viedlo k popisu tzv. rhabdoidného predispozičného nádorového syndrómu. Molekulárno-genetická analýza genu *SMARCB1* tak môže byť nápomocná pri stanovení správnej diagnózy, genetickom poradenstve a pri epidemiologických štúdiách.

Kľúčové slová

rhabdoidný nádor – *SMARCB1* – teratoidný nádor

Summary

Rhabdoid tumors (RT) are rare highly malignant tumors. They are part of the embryonic types of tumors and therefore occur in early childhood (between ages of 0–2 years). The most common locations are brain and kidney, but RTs arising usually from soft tissues have been reported widely at most anatomical sites in the body. These tumors are composed of rhabdoid cells alone or as a mixture with primitive neuroectodermal cells, mesenchymal cells and/or epithelial cells, commonly denoted as atypical teratoid/rhabdoid tumours (AT/RT). Based on extremely rare incidence and usually non-specific histological picture, molecular genetic studies are extremely helpful in confirming diagnosis of RT. Biallelic inactivation mutation of the *SMARCB1* gene plays a crucial role in the pathogenesis of most RT. One third of mutations are germline mutations leading to the designation of the so-called rhabdoid predisposition syndrome. Molecular genetic analysis of the *SMARCB1* gene might be beneficial in the establishment of correct diagnosis, genetic counselling and for epidemiologic studies.

Key words

rhabdoid tumor – *SMARCB1* – teratoid tumor

Zodpovedný gén: *SMARCB1* (*hSNF5/INI1*) – chr.22q11.2

Typ dedičnosti: autozomálne dominantný

Genetické testovanie indikuje klinický genetik.

Pracovisko poskytujúce analýzu génov v ČR (pracovník zodpovedný za analýzu génu):

Ústav biologie a lékařské genetiky, FN v Motole, Praha

(RNDr. Peter Vasovčák, PhD., peter.vasovcak@fnmotol.cz) – mutačná analýza *SMARCB1*

Práca bola podporená projektom koncepčného rozvoja výskumnej organizácie 00064203.

This study was supported by the project of the research organisation 00064203.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



RNDr. Peter Vasovčák, PhD.

Ústav biologie a lékařské genetiky

Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: peter.vasovcak@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika ochorenia

Rhabdoidné nádory (RT) patria medzi veľmi vzácne, ale mimoriadne agresívne formy nádorového ochorenia s vysokou mortalitou. Patria do skupiny nádorov tzv. embryonálneho typu, s veľmi skorým nástupom ochorenia (vznik RT medzi 0.–2. rokom života) [1]. Historicky boli dlho pokladané za variantu Wilmsovho nádoru v obličkách [2]. Druhým najčastejším miestom výskytu RT po obličkách je CNS (s intrakraniálnou lokalizáciou) [3]. Často sa pre RT lokalizované v CNS používa termín atypický teratoidný/rhabdoidný nádor (AT/RT), avšak toto pomenovanie vzniklo na základe morfolologickej a histopatologickej variability nádoru, čo často vedie k chybnéj diagnóze meduloblastómu alebo primitívnemu neuroektodermálnemu nádoru (PNET) [3].

Z histopatologického hľadiska sa rhabdoidné nádory vyznačujú prítomnosťou nediferencovaných buniek, ktoré majú eozinofilne sa farbiacu cytoplazmu a excentrické jadro s nekondenzovaným chromatóm a veľkým jadričkom [2]. Dlhú dobu nebolo jasné, či extrarenálny malígny rhabdoidný nádor reprezentuje rovnakú entitu ako renálny rhabdoidný nádor. Až súčasné poznatky a potvrdená mutácia tumor-supresorového génu *SMARCB1* potvrdila, že malígny rhabdoidný nádor obličky a atypický teratoidný nádor CNS (AT/RT) sú identické typy nádoru.

Takmer 80 % rhabdoidných nádorov vzniká v dôsledku bialelickej inaktivácie tumor-supresorového génu *SMARCB1* [4,5]. *SMARCB1* je súčasťou SWI/SNF komplexu, ktorý sa podieľa na prestavbe chromatinu a následnej regulácii transkripcie mnohých génov [6]. Približne u 1/3 pacientov súvisí vznik rhabdoidného nádoru so zárodočnou mutáciou génu *SMARCB1*, čo je spájané so skorším nástupom a závažnejším priebehom ochorenia [7,8]. Priemerný vek pacientov so zárodočnými mutáciami *SMARCB1* a rhabdoidným nádorom je nižší (5 mesiacov) v porovnaní s pacientmi bez mutácie (18 mesiacov) [1]. Pacienti so zárodočnou mutáciou predstavujú vzácny, dominantne dedičný rhabdoidný predispozičný syndróm (RPS). Tento syndróm zahŕňa celé

spektrum nádorov (renálny a extrarenálny rhabdoidný nádor, karcinom chorioidálneho plexu, centrálny PNET, meduloblastóm).

Väčšina prípadov zárodočných mutácií vzniká de novo alebo v dôsledku gonadálneho mozaicizmu, ktorý je zodpovedný za väčšinu familiárnych prípadov [1,9]. RPS sa vyznačuje vysokou penetranciou s vysokou mortalitou, preto je známych len veľmi málo familiárnych prípadov, a teda vzácne postihuje viac ako jednu generáciu [1,7,9,10].

Zvýšené riziko vzniku rhabdoidných nádorov môžu mať aj pacienti s familiárnou schwannomatózou, u ktorých bola taktiež zistená prítomnosť zárodočných mutácií génu *SMARCB1* [11–13]. Tieto rodiny majú mnohopočetné schwannómy alebo meningeómy bez prítomnosti rhabdoidných nádorov, výskyt je väčšinou v staršom detskom veku a v dospelosti.

Indikácia k vyšetreniu *SMARCB1* génu

Doposiaľ neboli stanovené žiadne diagnostické kritéria, avšak všetci pacienti s histopatologicky potvrdeným rhabdoidným nádorom bez ohľadu na vek by mali mať prevedenú molekulárno-genetickú analýzu na prítomnosť zárodočnej mutácie génu *SMARCB1*.

Korelácia genotypu a fenotypu

Pacienti so zárodočnou mutáciou môžu mať rôzny nástup ochorenia [14], ale aj variabilnú penetranciu a expresivitu [11–13,15,16]. „Frameshift“ a „nonsense“ mutácie sú spájané s rhabdoidnými nádormi a skorým nástupom ochorenia, naopak delécie celého génu sú spájané s neskorším nástupom ochorenia. „Splicing“, „missense“ a mutácie v 1 exóne sú detegované často, resp. takmer výlučne u pacientov so schwannomatózou [14].

Odporúčenia pre sledovanie a ďalšie možné profylaktické opatrenia

Špecifické kritéria pre sledovanie pacientov so zárodočnou mutáciou *SMARCB1* neboli stanovené. Prvotné vyšetrenia sa líšia podľa primárnej lokalizácie nádoru – pri RT lokalizovanom v CNS (obvykle v zadnej jame) sa využíva CT, MR

a u detí mladších ako jeden rok ultrazvuk cez okno veľkej fontanely. Súčasťou vstupného vyšetrenia je aj vyšetrenie lievku a orgánov najčastejšie postihnutých metastázami (pľúca, kosti, kostná dreň). U renálneho RT je metódou prvej voľby CT brucha, CT pľúc, CT CNS, scintigrafia skeletu a vyšetrenie kostnej drene. Ostatné vyšetrenia sú indikované na základe jednotlivých prípadov.

V liečbe je prvým krokom chirurgická liečba s cieľom radikálnej resekcie a odstránením nádoru. Ďalšia liečba je vedená podľa jednotlivých protokolov, postavených na medzinárodnej úrovni, a líši sa podľa primárnej lokalizácie RT (renálne, extrarenálne, CNS). Liečba je vždy komplexná a vzhľadom k raritému výskytu, finančnej náročnosti diagnostických postupov i samotnej liečby musí byť centralizovaná v komplexných centrách detskej onkológie (KDO FN Brno a KDHO Praha Motol).

U zdravých nosičov zárodočnej mutácie génu *SMARCB1*, vo veku 0–1 rokov, sa odporúča ultrazvuk brucha (so zameraním na obličky) v 2–3mesačných intervaloch a ultrazvuk hlavy v mesačných intervaloch. Vo veku 1–4 rokov sa interval vyšetrenia predlžuje na 6 mesiacov, rovnako pre ultrazvuk brucha, hlavy a miechy [17]. Hoci doposiaľ nebola publikovaná žiadna štúdia, ktorá by potvrdila prínos screeningu pacientov so zárodočnými mutáciami *SMARCB1*, agresívny priebeh ochorenia, vysoká penetrancia a relatívne časovo ohraničený vznik RT naznačuje, že takýto screening by mohol byť pre pacienta prospešný. Je predpoklad, že skorá detekcia ochorenia, umožňujúca včasné zahájenie liečby, môže zlepšiť celkové prežitie pacientov s RT.

Literatúra

1. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM et al. Spectrum of *SMARCB1*/*INI1* mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1): 7–15.
2. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41(5): 1937–1948.
3. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 1996; 85(1): 56–65.
4. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB et al. Germ-line and acquired mutations of *INI1* in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999; 59(1): 74–79.
5. Sévenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D et al. Spectrum of *hSNF5/INI1* somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1999; 8(13): 2359–2368.

6. Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene* 2009; 28(14): 1653–1668.
7. Kordes U, Gesk S, Frühwald MC et al. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(2): 176–181.
8. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7641–7645.
9. Sévenet N, Sheridan E, Amram D et al. Constitutional mutations of the hSNF5/INI1 gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5): 1342–1348.
10. Janson K, Nedzi LA, David O et al. Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited INI1 mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(3): 279–284.
11. Boyd C, Smith MJ, Kluwe L et al. Alterations in the SMARCB1 (INI1) tumor suppressor gene in familial schwannomatosis. *Clin Genet* 2008; 74(4): 358–366.
12. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007; 80(4): 805–810.
13. Swensen JJ, Keyser J, Coffin CM et al. Familial occurrence of schwannomas and malignant rhabdoid tumour associated with a duplication in SMARCB1. *J Med Genet* 2009; 46(1): 68–72.
14. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L et al. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011; 17(1): 31–38.
15. Bacci C, Sestini R, Provenzano A et al. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *Neurogenetics* 2010; 11(1): 73–80.
16. Hadfield KD, Newman WG, Bowers NL et al. Molecular characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis. *J Med Genet* 2008; 45(6): 332–339.
17. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA et al. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 285–294.