

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich

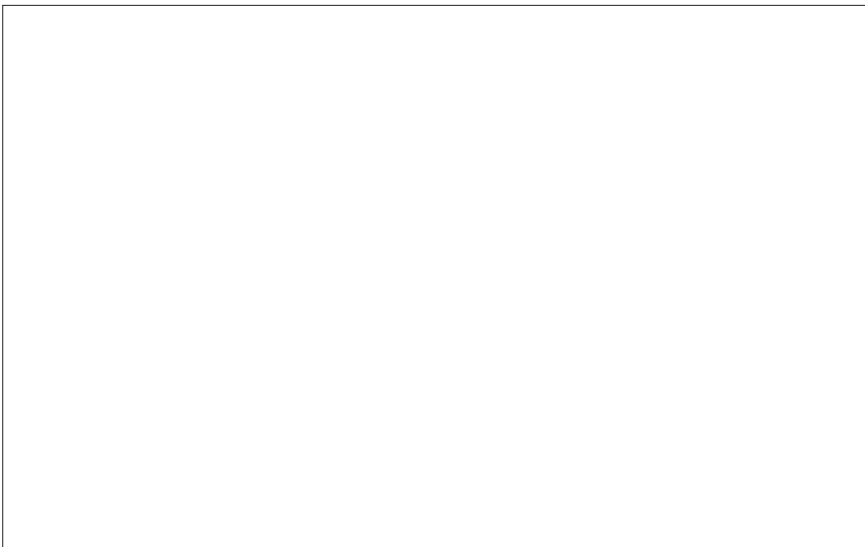
(alveolar soft part sarcoma)

Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Mięsak ten mikroskopowo zbudowany jest z komórek o obfitej ziarnistej cytoplazmie, które tworzą gniazda o małej kohezji, co daje obraz przypominający pęcherzyki (alveole). Gniazda komórkowe poroździelane są bogatą siecią naczyń włosowatych (rycina). Komórki mięsaka są duże, poligonalne lub okrągłe z centralnie położonym jądrem i dużym jądrem. Barwienie PAS (periodic acid-schiff) ukazuje cytoplazmatyczny glikogen i charakterystyczne romboidalne kryształy [1,2]. Bogata sieć naczyniowa guza jest przyczyną obfitych krwawień w czasie operacji chirurgicznych.

Przebieg kliniczny jest bardzo agresywny z wczesnie pojawiającymi się przerzutami odległymi, najczęściej w płucach. Przerzut do płuc jest często pierwszym objawem



Rycina. Obraz histologiczny alveolar soft part sarcoma. Gniazda komórek mięsaka przypominające pęcherzyki otoczone są bogatą siecią naczyń

choroby. Inny bardzo charakterystyczny dla alveolar soft part sarcoma przebieg kliniczny to pojawienie się przerzutu 10 lub więcej lat po usunięciu guza pierwotnego [2,3]. 5-letnie, 10-letnie i 20-letnie przeżycia pacjentów bez przerzutów w chwili rozpoznania wynoszą odpowiednio 60, 38 i 15% [3].

Immunohistochemicznie alveolar soft part sarcoma wykazuje koekspresję wimentyny, MSA (muscle-specific actin) oraz desminy i brak ekspresji cytokeratyny i EMA (epithelial membrane antygen) [2,4-7]. W odróżnieniu od rhabdomyosarcoma, w którym MyoD1 stwierdzany jest w lokalizacji jądrowej, alveolar soft part sarcoma prezentuje odczyn cytoplazmatyczny [8].

Alveolar soft part sarcoma cechuje specyficzna translokacja chromosomalna t(X;17)(p11;q25), której następstwem jest chimeryczny gen *TFE3-ASPL*. Produkt białkowy tego genu pełni rolę czynnika transkrypcyjnego [9].

Piśmiennictwo

1. Evans HL. Alveolar soft-part sarcoma. A study of 13 typical examples and one with a histologically atypical component. *Cancer*, 1985; 55: 912-917.
2. Auerbach HE, Brooks JJ. Alveolar soft part sarcoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer*, 1987; 60: 66-73.
3. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M i wsp. Alveolar soft-part sarcoma. A clinico-pathologic study of half a century. *Cancer*, 1989; 63: 1-13.
4. Mukai M, Iri H, Nakajima T i wsp. Alveolar soft-part sarcoma. A review on its histogenesis and further studies based on electron microscopy, immunohistochemistry, and biochemistry. *Am J Surg Pathol*, 1983; 7: 679-689.
5. Mukai M, Torikata C, Iri H. Alveolar soft part sarcoma: an electron microscopic study especially of uncry-stallized granules using a tannic acid-containing fixative. *Ultrastruct Pathol*, 1990; 14: 41-50.
6. Mukai M, Torikata C, Iri H i wsp. Histogenesis of alveolar soft part sarcoma. An immunohistochemical and biochemical study. *Am J Surg Pathol*, 1986; 10: 212-218.
7. Mukai M, Torikata C, Shimoda T i wsp. Alveolar soft part sarcoma. Assessment of immunohistochemical demonstration of desmin using paraffin sections and frozen sections. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1989; 414: 503-509.
8. Rosai J, Dias P, Parham DM i wsp. MyoD1 protein expression in alveolar soft part sarcoma as confirmatory evidence of its skeletal muscle nature. *Am J Surg Pathol*, 1991; 15: 974-981.
9. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR i wsp. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene*, 2001; 20: 48-57.

Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

Cytogenetyka i genetyka molekularna

Charakterystycznym markerem rozpoznawczym dla alveolar soft part sarcoma jest nie-zrównoważona translokacja der(17)t(X;17)(p11;q25), której wynikiem jest nieprawi-dłowa fuzja genu *TFE3* (umiejscowionego na chromosomie Xp11) z genem *ASPL* (zmapowanego na chromosomie 17q25) [1-3]. Chimeryczne białko fuzyjne pełni funk-

cję nieprawidłowego czynnika transkrypcyjnego, modulującego czynność wielu genów docelowych, między innymi *MET* i *VEGF* (vascular endothelial growth factor) [4,5]. Indukowanie nadekspresji receptora błonowego MET przez fuzyjny transkrypt *TFE3-ASPL* w obecności liganda wątrobowego czynnika wzrostu (HGF, hepatocyte growth factor) prowadzi do samowzbudzenia aktywności kinazowej białka receptorowego, co sprzyja niekontrolowanej proliferacji. Onkogen *MET* stanowi atrakcyjny potencjalny cel molekularny w przyszłej terapii alveolar soft part sarcoma [5].

Piśmiennictwo

1. Landanyi M, Lui MY, Antonescu CR, Krause-Boehm A, Meindl A, Argani P, Healey JH, Ueda T, Yoshikawa H, Meloni-Ehrig A, Sorensen PH, Mertens F, Mandahl N, van den Berghe H, Sciort R, Dal Cin P, Bridge J. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001; 20:48-57.
2. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:750-61
3. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. *J Clin Pathol.* 2006; 59:1127-32.
4. Azizi AA, Haberler C, Czech T, Gupper A, Prayer D, Breitschopf H, Acker T, Slave I. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression and possible response to angiogenesis inhibitor bevacizumab in metastatic alveolar soft part sarcoma. *Lancet Oncol.* 2006; 7:521-3.
5. Tsuda M, Davis IJ, Argani P, Shukla N, McGill GG, Nagai M, Saito T, Lae M, Fisher DE, Ladanyi M. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res.* 2007; 67:919-29

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Piotr Rutkowski

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarkoma, ASPS) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) występujący głównie u młodych dorosłych (mediana trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej. Z reguły ASPS przedstawia obraz wolno rosnącego guza o obfitym unaczynieniu. Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe (10-letnie przeżycia 38-51%) pomimo względnie powolnego wzrostu nowotworu, gdyż przerzuty (głównie do płuc, w drugiej kolejności do mózgu i kości) występują wcześniej w przebiegu tej jednostki chorobowej. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym. ASPS jest uważany za typ MTM oporny na chemioterapię; we wszystkich opublikowanych grupach chorych obiektywne odpowiedzi na to leczenie są rzadkie. Sugeruje się, że w przypadku występowania jakichkolwiek objawów neurologicznych (szczególnie w przypadku występowania wcześniej przerzutów do płuc) ocena stopnia zaawansowania w ASPS powinna obejmować badania obrazowe mózgu, co jest wyjątkiem w stosunku do innych typów MTM. Niezbędna jest długotrwała kontrola po leczeniu pierwotnego nowotworu, gdyż zdarzają się późne nawroty choroby. Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie

biorąc pod uwagę charakterystyczne zmiany molekularne występujące w tym typie MTM (np. leki antyangiogenne – sunitynib, bewacyzumab, cedyranib, inhibitory MET). Ostatnio opublikowane badanie z inhibitorem VEGFR – cedyranibem u 7 chorych z ASPS wykazało 4 częściowe odpowiedzi i 3 stabilizacje choroby (średni czas leczenia w chwili publikacji wyniósł 61 tygodni). Równie zachęcające są wyniki badania II fazy z zastosowaniem inhibitora MET – ARQ197 w leczeniu nowotworów związanych z nadmierną aktywacją szlaku MIT, m.in. ASPS.

Piśmiennictwo

1. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, Gerald WL, LaQuaglia MP. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Ped Surg* 2006; 41: 187–193.
2. Portera CA, Ho V, Patel SR, Hunt K, Feig BW, Respondek PM, Yasko AW, Benjamin RS, Pollock RE, Pisters PW. Alveolar soft part sarcoma: clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001; 91: 585-91.
3. Reichardt P, Lindner T, Pink D, Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dorken B. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas: What do we know? *Eur J Cancer* 2003; 39: 1511–1516.
4. Temple HT, Scully SP, O’Keefe RJ, Rosenthal DI, Mankin HJ. Clinical presentation of alveolar soft-part sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; 300: 213-8.
5. van Ruth S ; van Coevorden F ; Peterse JL ; Kroon BB. Alveolar soft part sarcoma. a report of 15 cases *Eur J Cancer.* 2002; 38(10):1324-8.