

# Maziówczak złośliwy

## (sarcoma synoviale, synovial sarcoma)

### Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Sarcoma synoviale jest rzadkim nowotworem i stanowi od 5 do 10% wszystkich mięsaków[1]. W zdecydowanej większości przypadków występuje przed 50 rokiem życia. W grupie chorych dominują pacjenci w przedziale wiekowym 25-35 lat. Nowotwór ten może pojawić się w każdej lokalizacji. W 80% przypadków zajmuje kończyny gdzie umiejscawia się w pobliżu dużego stawu. Najczęstsza pojedyncza lokalizacja to okolica kolana. Wbrew przyjętej nazwie nigdy nie udało się udowodnić, że nowotwór ten różnicuje się w kierunku tkanek synowialnych. Obecnie guz ten zalicza się do mięsaków o nieokreślonym kierunku różnicowania [2,3].

Histologicznie wyróżnia się kilka podtypów tego guza. Najczęstszy, podtyp jednofazowy (monophasic), zbudowany jest z komórek wrzecionowatych tworzących wiązki przypominające ławice sardynek [4] (ryc. 1). Z powodu monotonnego układu wiązkiowego monophasic synovial sarcoma jest często mylony z innymi guzami wrzecionowatokomórkowymi, takimi jak fibrosarcoma czy malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). Podtyp dwufazowy (biphasic), oprócz komponentu wrzecionowatokomórkowego, posiada wyraźny komponent nabłonkowy zbudowany z komórek tworzących gruczoły, struktury brodawkowe i pola lite (ryc. 2). W podtypie tym może dominować komponent wrzecionowatokomórkowy lub nabłonkowy [4,5]. W przypadku dominującego komponentu nabłonkowego i nietypowej lokalizacji, np. w przestrzeni zaotrzewnowej, guz ten może być pomyłony z przerzutem raka [6]. Trzeci podtyp maziówczaka złośliwego to podtyp niskozróżnicowany (poorly differentiated). Mikroskopowo charakteryzuje się obecnością pól zbudowanych z małych okrągłych komórek z licznymi figurami mitotycznymi i martwicą. Ustalenie prawidłowego rozpoznania wymaga wykluczenia innych nowotworów drobnookrągłokomórkowych, takich jak guz Ewinga czy PNET [7]. Rzadko występującym podtypem maziówczaka złośliwego jest tzw. podtyp ze zwapnieniami (calcifying type). Podtyp ten wyróżnia obecność licznych mikrozwapnień i lepsze rokowanie [3].

Immunohistochemicznie komórki maziówczaka wykazują ekspresję takich markerów nabłonkowych jak EMA (epithelial membrane antigen) i cytokeratyny. W podtypie dwufazowym keratyna obecna jest w komórkach nabłonkowych a w podtypie wrzecionowatokomórkowym występuje w pojedynczych komórkach



**Rycina 1.** Obraz histologiczny podtypu wrzecionowatokomórkowego monophasic synovial sarcoma. Komórki o pękatych jądrach tworzą długie wiązki przypominające ławice sardynek.



**Rycina 2.** Obraz histologiczny podtypu dwufazowego synovial sarcoma. Wyraźne uformowane struktury gruczołowe leżą poroździelane komponentem wrzecionowatokomórkowym, który wygląda identycznie jak w wariacie monofazowym.

oraz grupach komórek wrzecionowatych. Największe zastosowanie w diagnostyce histopatologicznej mają cytokeratyny CK7 i CK19 [8]. Oba rodzaje keratyn występują w komórkach maziówczaka złośliwego, natomiast komórki MPNST i PNET nie wykazują ich ekspresji [9,10]. W diagnostyce maziówczaka oprócz badań immunohistochemicznych duże praktyczne zastosowanie mają testy genetyczne. Obecność chimerycznego genu *SSX-SYT*, który powstaje w wyniku translokacji t(X,18)(p11;q11) stwierdzana jest aż w 90% przypadków tego guza [11-16].

## Piśmiennictwo

1. Kransdorf MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol*, 1995; 164: 129-134.
2. Krall RA, Kostianovsky M, Patchefsky AS. Synovial sarcoma: a clinical, pathological, and ultrastructural study of 26 cases supporting the recognition of a monophasic variant. *Am J Surg Pathol*, 1981; 5: 137-151.
3. Spillane AJ, AHern R, Judson IR i wsp. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3794-3803.
4. Dardick I, Ramjohn S, Thomas MJ i wsp. Synovial sarcoma. Inter-relationship of the biphasic and monophasic subtypes. *Pathol Res Pract*, 1991; 187: 871-885.
5. Majeste RM, Beckman EN. Synovial sarcoma with an overwhelming epithelial component. *Cancer*, 1988; 61: 2527-2531.
6. Fisher C, Folpe AL, Hashimoto H i wsp. Intra-abdominal synovial sarcoma: a clinicopathological study. *Histopathology*, 2004; 45: 245-253.
7. van de Rijn M, Barr FG, Xiong QB i wsp. Poorly differentiated synovial sarcoma: an analysis of clinical, pathologic, and molecular genetic features. *Am J Surg Pathol*, 1999; 23: 106-112.
8. Miettinen M. Keratin subsets in spindle cell sarcomas. Keratins are widespread but synovial sarcoma contains a distinctive keratin polypeptide pattern and desmoplakins. *Am J Pathol*, 1991; 138: 505-513.
9. Smith TA, Machen SK, Fisher C i wsp. Usefulness of cytokeratin subsets for distinguishing monophasic synovial sarcoma from malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Clin Pathol*, 1999; 112: 641-648.
10. Machen SK, Fisher C, Gautam RS i wsp. Utility of cytokeratin subsets for distinguishing poorly differentiated synovial sarcoma from peripheral primitive neuroectodermal tumour. *Histopathology*, 1998; 33: 501-507.
11. Dal Cin P, Rao U, Jani-Sait S i wsp. Chromosomes in the diagnosis of soft tissue tumors. I. Synovial sarcoma. *Mod Pathol*, 1992; 5: 357-362.

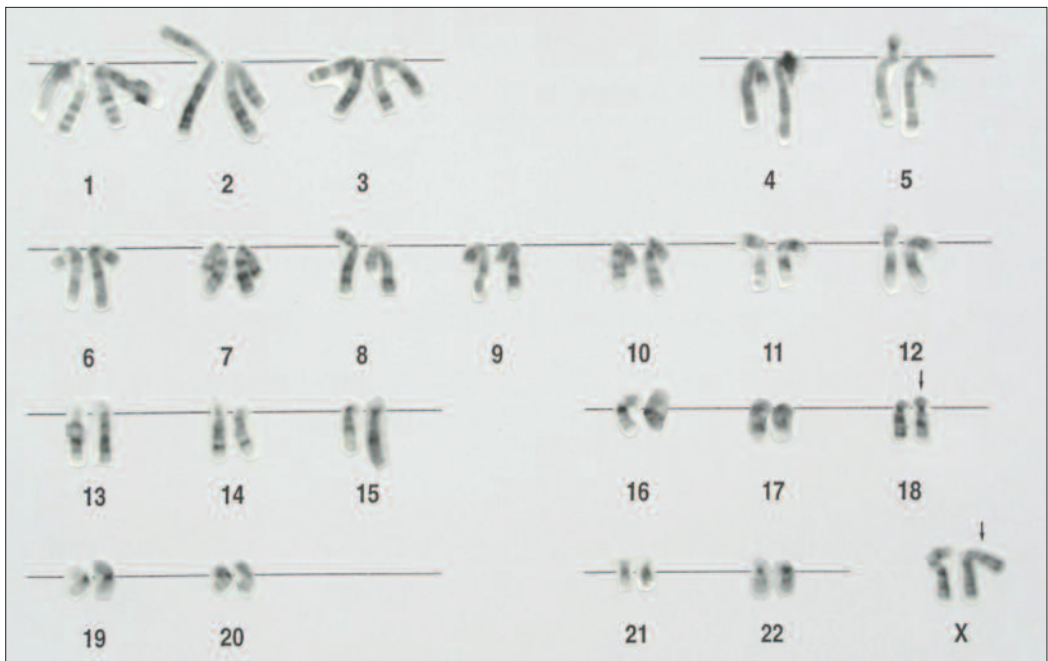
12. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M i wsp. Clinical impact of molecular and cytogenetic findings in synovial sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001; 31: 362-372.
13. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH i wsp. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res*, 2002; 62: 135-140.
14. Knight JC, Reeves BR, Kearney L i wsp. Localization of the synovial sarcoma t(X;18)(p11.2;q11.2) breakpoint by fluorescence in situ hybridization. *Hum Mol Genet*, 1992; 1: 633-637.
15. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH i wsp. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol*, 2000; 9: 1-8.
16. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2002; 133: 1-23.

# Biologia molekularna

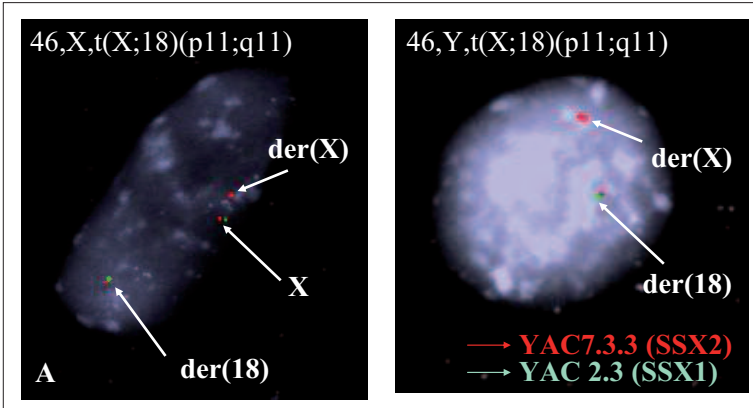
Janusz Limon

## Cytogenetyka

Wysoce swoista dla tego nowotworu anomalia kariotypu pod postacią translokacji chromosomowej t(X;18)(p11.2;q11.2) została opisana w 1986 roku [1] (ryc. 3). Stwierdzono występowanie tej translokacji lub jej wariantów w ponad 95% zbadanych



**Rycina 3.** Kariotyp guza mięsaka maziówkowego jednofazowego. Strzałki wskazują na swoistą translokację t(X;18)(p11;q11).



**Rycina 4.** Dwukolorowy FISH interfazowy komórek mięska maziówkowego z rearanżacją genu *SSX2*. Strzałki wskazują na rearanżację chromosomów t(X;18) prowadzącą do powstania genu fuzyjnego *SS18/SSX2*. (Dzięki uprzejmości M. Dębiec-Rychter.)

zaangażowany jest chromosom 15 (ok. 21% guzów z wariantami). Zdecydowana większość guzów ma okołodiploidalną liczbę chromosomów, ale w przypadku bardziej złośliwych obserwuje się aneuploidię i występowanie wielu dodatkowych aberracji wtórnych [3].

Translokacja t(X;18) występuje w guzach pierwotnych, wznowach miejscowych i odległych przerzutach. W połowie guzów pierwotnych była ona jedyną obserwowaną aberracją, podczas gdy większość guzów przerzutowych i wznów wykazywała liczne aberracje wtórne, głównie dotyczące chromosomów -3, +7, +8 i +12 [2,3]. Badania cytogenetyczne niskozróżnicowanych guzów jednofazowych, które utraciły immunohistochemiczne i ultrastrukturalne właściwości pozwala na diagnostykę różnicową tych guzów z pozostałymi wrzecionowatokomórkowymi guzami tkanek miękkich, takimi jak międzybłoniak, obłoniak krwionośny, złośliwy nerwiak osłonkowy, mięsak jasnokomórkowy czy też włókniakomięsak. W żadnym z wyżej wymienionych nowotworów nie obserwuje się t(X;18), dlatego też stwierdzenie tej translokacji decyduje o rozpoznaniu maziówczaka złośliwego.

### Genetyka molekularna

W wyniku translokacji chromosomowej t(X;18) powstaje gen fuzyjny utworzony z genu *SS18* (dawna nazwa *SYT*) znajdującego się w chromosomie 18q11 i jednym z genów z rodziny *SSX*: gen *SSX1* (2/3 guzów), *SSX2* (1/3 guzów) oraz niezwykle rzadko *SSX4* zlokalizowanych w chromosomie Xp11. Najczęściej występujący gen fuzyjny *SS18/SSX1* występuje w ok. 90% guzów dwufazowych i ok. 50% jednofazowych. Powstający w jądrze komórkowym gen fuzyjny *SS18/SSX* koduje białko mające właściwości regulujące transkrypcję innych genów. Zaburzona funkcja genów *SS18* i *SSX* może być istotna w patogenezie mięsaka maziówkowego. Swoistość genu fuzyjnego sprawia, że do szybkiej diagnostyki tego mięsaka można zastosować swoiste sondy identyfikujące określone warianty tego genu w jądrach interfazowych komórek guza stosując technikę FISH (ryc. 4) lub w izolowanym RNA ze świeżych (również biopłatów cienkoigłowych) lub utrwalonych tkanek (w tym z bloczków parafinowych) guza z użyciem metody RT-PCR [4,5].

cytogenetycznie guzów maziówczka i to zarówno w postaciach jednofazowych, dwufazowych a także niskozróżnicowanych [2]. Warianty translokacyjne, polegające na udziale obok chromosomów 18 i X dodatkowych chromosomów, występują w około 12% wszystkich maziówczaków. W formowaniu się wariantów translokacyjnych opisano udział 13 różnych autosomów i najczęściej

Obecność określonego genu fuzyjnego w guzie ma znaczenie prognostyczne – pacjenci, u których w guzach występował gen *SYT/SSX2* mieli dłuższy okres wolny od przerzutów niż pacjenci z mutacją genu *SYT/SSX1* [6]. Wyniki równoczesnych badań cytogenetycznych i molekularnych tych samych guzów maziówczaka i obserwacje kliniczne pacjentów wykazują, że najlepsze rokowanie mają pacjenci, w których guzach występują niewielkie zmiany kariotypowe i wykrywa się mutację *SYT/SSX2* w porównaniu do pacjentów, których guzy wykazują złożone aberracje chromosomowe oraz mutację *SYT/SSX1*, przy czym znaczenie mutacji genowej wydaje się większe [7].

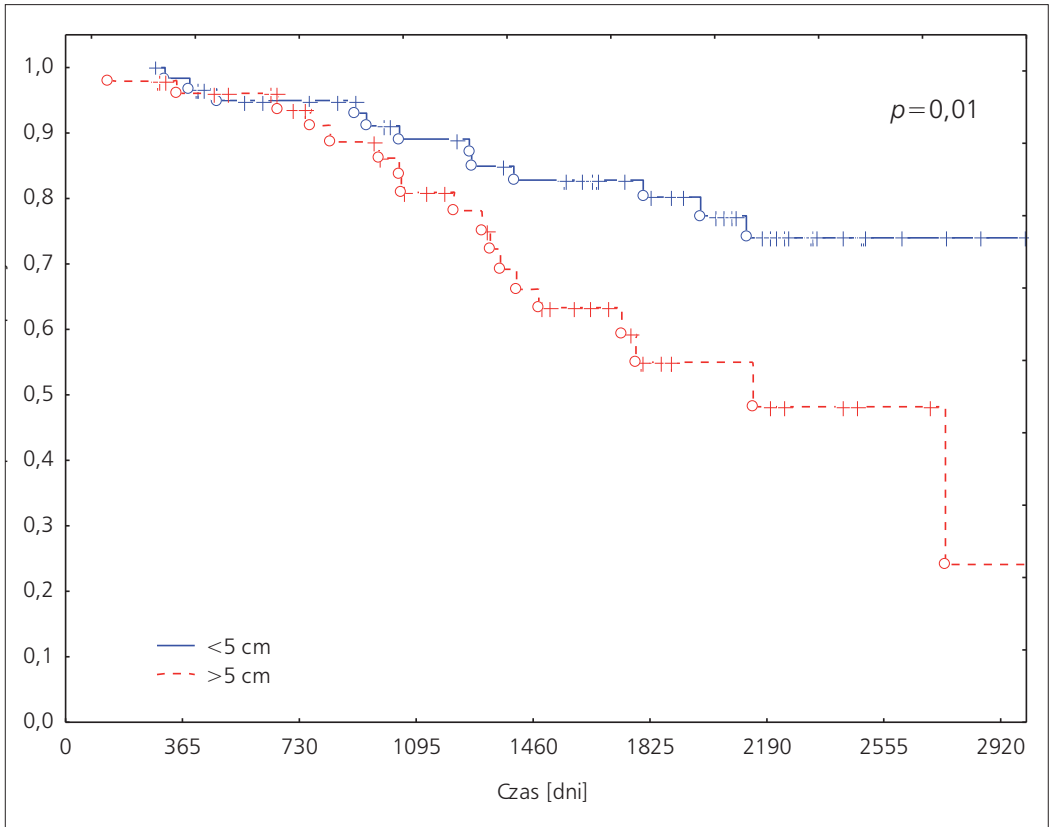
## Piśmiennictwo

1. Limon J, Dal Cin P, Sandberg AA: Translocations involving the X chromosome in solid tumors: Presentation of two sarcomas with t(X;18)(q13;p11). *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1986; 23: 87-91.
2. Limon J, Mrózek K, Mandahl N i wsp.: Cytogenetics of synovial sarcoma: presentation of ten new cases and review of the literature. *Gene Chromosomes Cancer* 1991; 3: 338-45.
3. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 133: 1-23.
4. Fisher C, de Bruijn DRH, Geurts van Kessel A. Synovial sarcoma. W: *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. (red. Fletcher ChDM, Krishnan Unni K, Mertens F), IARC Press, Lyon, 2002: 200-204.
5. Lasota J, Jasinski M, Debiec-Rychter M i wsp. Detection of the SYT-SSX fusion transcripts in formaldehyde-fixed, paraffin embedded tissue: A reverse transcription polymerase chain reaction amplification assay useful in the diagnosis of synovial sarcoma. *Modern Pathol* 1998; 11: 626-633.
6. Kawai A, Woodruff J, Healey JH i wsp. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 153-160.
7. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M i wsp. Clinical impact of molecular and cytogenetic findings of synovial sarcoma. *Gene Chromosomes Cancer* 2001; 31: 362-372.

# Uwagi kliniczno-terapeutyczne

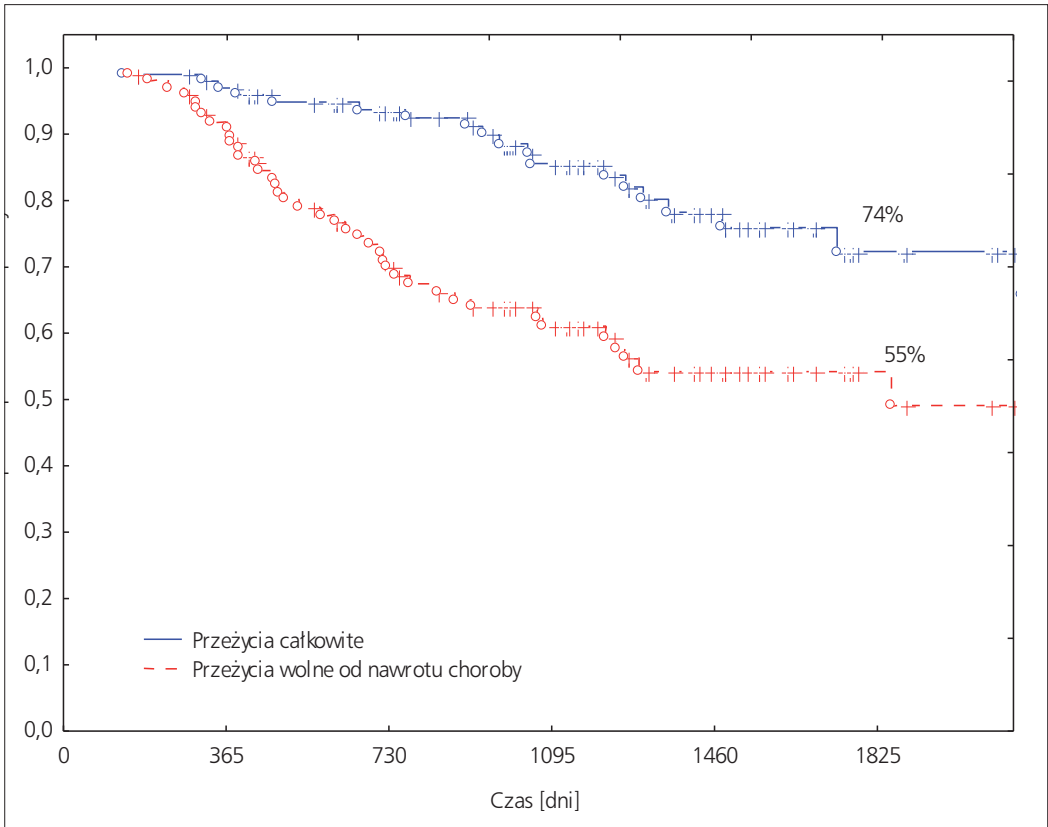
Piotr Rutkowski

Wiek występowania sarcoma synoviale dotyczy przeważnie tzw. młodych dorosłych w 3 i 4 dekadzie życia (mediana wieku 115 chorych ze zlokalizowanymi sarcoma synoviale leczonych w okresie 10/1995-01/2005 w Klinice Nowotworów Tkanki Miękkich i Kości Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie [KNTMiK CO-I] wyniosła 31 lat, a zakres 15-70 lat). Jak wspomniano sarcoma synoviale charakteryzuje się ustalonym obrazem morfologicznym i typowym zaburzeniem molekularnym t(X;18). Przebieg kliniczny tego nowotworu jest agresywny od pewnego etapu choroby, ale często stwierdza się kilkuletni wywiad istniejącego wcześniej guza, który mógł być tkliwy lub bolesny przy dotyku. Rozsiew choroby występuje najczęściej w ciągu 2 lat po zakończeniu leczenia, choć nierzadko obserwowane są późne nawroty nawet po 20 latach, co jest charakterystyczną cechą tego typu mięsaka tka-



**Rycina 5.** Wyniki przeżyć 115 chorych na sarcoma synoviale leczonych według programu terapii skojarzonej w okresie 10/1995 – 01/2005 w KNTMiK CO-I w zależności od wielkości guza pierwotnego

nek miękkich (MTM). Przerzuty w większości przypadków występują do płuc, ale stosunkowo częstsze (w porównaniu z innymi typami mięsaków) są przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (5-20%) i kości (około 10%). Podawane wcześniej niskie odsetki przeżyć (10-letnie w granicach 30-50%) ulegają w ostatnim czasie zmianie w związku z wprowadzeniem zasad leczenia skojarzonego z radioterapią (+/- chemioterapią) okołoperacyjną. Sarcoma synoviale należy do grupy MTM o wysokim odsetku odpowiedzi na chemioterapię (>70% odpowiedzi na ifosfamid w wysokich dawkach w protokołach z MTM w stopniu zaawansowania M1). Nie są dobrze zdefiniowane czynniki rokownicze w sarcoma synoviale, wymienia się negatywny wpływ na wyniki leczenia wielkości guza pierwotnego (ryc. 5), większego stopnia złośliwości histologicznej, dodatnich marginesów chirurgicznych, niezastosowania uzupełniającej radioterapii, braku odpowiedzi na chemioterapię, podtypu histologicznego (monophasicum), aneuploidii, zmian molekularnych (*SSX1* vs *SSX2*), płci męskiej, starszego wieku, lokalizacji pozakończynowej, naciekania struktur naczyniowych lub kości, zaburzeń w niektórych regulatorach cyklu komórkowego (p53, p27, cyklina A i D1), ekspresji czynników wzrostu (np. insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1).



**Rycina 6.** Wyniki przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby u 103 chorych na sarcoma synoviale leczonych według programu terapii skojarzonej w okresie 10/1995 – 01/2005 w KNTMiK CO-I

Sugestia, że tylko agresywne skojarzone leczenie może zwiększyć szansę na wyleczenie chorych ze zlokalizowanym maziówczakiem złośliwym znajduje potwierdzenie we wstępnych wynikach badania prowadzonego w ramach planu naukowego w KNTMiK CO-I: „Przeżycia całkowite i do wznovy po chemio- i radioterapii przedoperacyjnej u chorych na sarcoma synoviale”. Podstawę projektu terapii w niniejszym protokole stanowią pionierskie badania F. Eilbera i obejmują następujący schemat leczenia: 2 cykle fosfamidu (IFO) w dawce 1,7g/m<sup>2</sup>/dobę przez 7 dni co 3 tygodnie, radioterapię przedoperacyjną w dawce 20-25 Gy (5x4 lub 5x5 Gy), następnie leczenie operacyjne i w ramach chemioterapii pooperacyjnej – (pierwszy kurs po 3 tygodniach od daty leczenia operacyjnego): doksorubicyna (DOX) w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> + cisplatyna (DDP) w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni, następnie IFO w dawce 1,7 g/m<sup>2</sup>/dobę przez 7 dni 2 razy co 3 tygodnie oraz DOX w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> + DDP w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni. Wyniki analiz etapowych leczenia chorych według prezentowanego protokołu wskazują na możliwość uzyskania w tej grupie chorych na mięsaki o wysokiej złośliwości, często po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu chirurgicznym poza Centrum Onkologii (wznowa miejscowa), 5-letnich przeżyć całkowitych wy-

noszących 74%, a przeżyć wolnych od nawrotu choroby 55% (ryc. 6) przy medianie czasu obserwacji 31 miesięcy. Choć toksyczność przedoperacyjnej wielolekowej chemioterapii jest dość znaczna (3 stopnia ok. 15% i 4 stopnia ok. 14%) nie odnotowano jednak zgonów chorych związanych z toksycznym działaniem chemioterapii a 92% chorych zakończyło przewidziany program leczenia. Leczenie chirurgiczne oszczędzające kończynę było możliwe u 90% chorych, a resekcję w granicach wolnych od nowotworu w badaniu mikroskopowym (R0) uzyskano u 79% chorych. Stosowanie przedoperacyjnej chemio- i radioterapii wiązało się jednak ze znacznymi powikłaniami w gojeniu rany (> 40%).

## Piśmiennictwo

- Bergh P i wsp. Synovial sarcoma – identification of low and high risk groups. *Cancer* 1999; 85: 2596-607.
- Eilber F i wsp. Preoperative therapy for soft tissue sarcoma. *Hem/Oncol Clinics N Am* 1995; 9: 817-823.
- Eilber F, Eckardt J, Rosen G, Forsher C, Selch M, Fu Y-S. Improved complete response rate with neoadjuvant chemotherapy and radiation for high grade extremity soft tissue sarcoma. *ASCO* 1994; 13, 473.
- Hashimoto N i wsp. Detection of SYT-SSX fusion gene in peripheral blood from a patient with synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 406-410.
- Kampe C i wsp. Synovial sarcoma. A study of intensive chemotherapy in 14 patients with localized disease. *Cancer* 1993; 72: 2161-9.
- Kawai A i wsp. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 153-60.
- Lewis J i wsp. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2087-94.
- Rosen G et al Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994; 73: 2506-11.
- Ruka W, Rutkowski P, Falkowski S, Morysiński T, Nowecki ZI. Aggressive combined treatment of synovial sarcoma patients (pts) without distant metastases – single-center experience. *Annual Meeting Proceedings American Society of Surgical Oncology* 2004; 23: 818, streszczenie 9018.
- Ruka W. Mięśaki tkanek miękkich. W „Onkologia kliniczna” pod redakcją M. Krzakowskiego. *Borgis* 2001: 339-404.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration. “Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data” *Lancet* 1997; 350; 1647-54.
- Singer S i wsp. Synovial sarcoma: prognostic significance of tumor size, margin of resection, and mitotic activity for survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 12301-8.
- Skytting BT, Bauer HCF, Larsson O. Diagnosis, treatment and prognosis of patients with synovial sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand (Suppl 285)* 1999; 70: 47-49.
- Spilane A i wsp. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging and prognostic assessment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3794-3803.
- Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Annals of Oncology* 2005; 16: 437-444.
- Trassard M, Le Doussal V, Hacène K i wsp. Prognostic factors in localized primary synovial sarcoma: a multicenter study of 128 adult patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 525-34.
- van de Rijn M i wsp. Poorly differentiated synovial sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23; 106-112.
- van Glabbeke M, van Oosterom AT i wsp. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-17.
- Willeke F et al. Detection of SYT-SSX1/2 fusion transcripts by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) is a valuable diagnostic tool in synovial sarcoma. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2087-93.