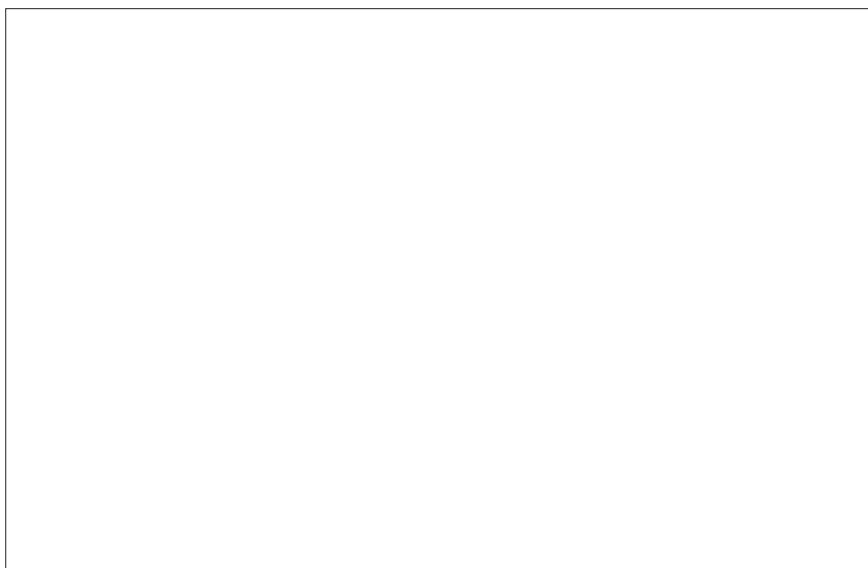


# Złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)

## Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor) nazywany dawniej malignant schwannoma to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z komórek osłonek nerwów obwodowych. Guz ten stanowi 5-15% mięsaków tkanek miękkich i najczęściej dotyczy pacjentów między 30 i 50 rokiem życia [1]. W ponad 30% przypadków MPNST rozwija się na podłożu wcześniej istniejącego nerwiakowłókniaka (neurofibroma) u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 [2-4]. W większości przypadków gdzie MPNST powstał bez współistniejącej nerwiakowłókniakowatości można prześledzić związek guza z dużym pniem nerwowym. Wysoki odsetek wznów miejscowych związany jest ze szczególną zdolnością komórek guza do wędrowania wzdłuż pni nerwowych [5].



**Rycina.** Obraz histologiczny MPNST. Nowotwór wrzecionowatomórkowy tworzący wyraźne wiązki. Uwagę zwracają przecinkowate jądra w licznych komórkach

Mikroskopowo guz zbudowany jest z wrzecionowatych komórek z przecinkowatymi jądrami, które ułożone są w długie przeplatające się wiązki, co daje obraz podobny do fibrosarcoma i sarcoma synoviale (rycina). Czasem nowotwór może zawierać pola komórek epiteloidnych [6]. Guzy te dość często posiadają elementy heterologiczne takie jak chrząstka czy osteoid [5]. Nowotwór złożony ze złośliwych elementów nerwowych i rabdoidnych nazywany jest guzem Tritona (Triton tumor) [7,8].

Immunohistochemicznie MPNST wykazuje obecność takich markerów różnicowania w kierunku osłonek nerwowych jak białko S-100, Leu-7 i PGP9,5. Białko S-100 jest wykrywane w 50-90% MPNST [9]. Markery te nie są jednak specyficzne i występują w wielu innych guzach.

Utrata materiału genetycznego z chromosomu 9, której towarzyszy inaktywacja genu *CDKN2* spotykana jest w 50% przypadków, szczególnie u pacjentów z neurofibromatozą typu 1 [4].

### Piśmiennictwo

1. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT i wsp. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer*, 1990; 66: 1253-1265.
2. Kourea HP, Cordon-Cardo C, Dudas M i wsp. Expression of p27(kip) and other cell cycle regulators in malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas: the emerging role of p27(kip) in malignant transformation of neurofibromas. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1885-1891.
3. Gutmann DH, Collins FS. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. *Ann Neurol*, 1992; 31: 555-561.
4. Kourea HP, Orlow I, Scheithauer BW i wsp. Deletions of the INK4A gene occur in malignant peripheral nerve sheath tumors but not in neurofibromas. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1855-1860.
5. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG i wsp. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 1986; 57: 2006-2021.
6. DiCarlo EF, Woodruff JM, Bansal M i wsp. The purely epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor. *Am J Surg Pathol*, 1986; 10: 478-490.
7. Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant "triton" tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Hum Pathol*, 1984; 15: 768-778.
8. Travis JA, Sandberg AA, Neff JR i wsp. Cytogenetic findings in malignant triton tumor. *Genes Chromosomes Cancer*, 1994; 9: 1-7.
9. Wick MR, Swanson PE, Scheithauer BW i wsp. Malignant peripheral nerve sheath tumor. An immunohistochemical study of 62 cases. *Am J Clin Pathol*, 1987; 87: 425-433.

## Biologia molekularna

**Maria Dębiec-Rychter**

Połowa przypadków MPNST dotyczy chorych z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (choroba von Recklinghausena) [1,2]. Neurofibromatoza typu 1 (NF1, OMIM 162200, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>) jest najczęściej występującą autosomalnie dominującą chorobą dziedziczną, której częstość populacyjną szacuje się na 1:3500 [3]. MNPST obserwuje się u do 10% chorych na nerwiakowłókniako-

watość typu 1 [4]. Choroba spowodowana jest wrodzonym defektem genu *NF1*, w połowie przypadków w wyniku mutacji *de novo* (bez rodzinie udokumentowanej historii choroby). Gen *NF1* koduje białko znane pod nazwą neurofibrominy, do którego funkcji należy hamowanie przekazywania sygnałów z błonowych receptorów komórkowych, indukujących procesy proliferacji i wzrostu [5,6]. Proces ten następuje przez negatywną regulację szlaków sygnalizacyjnych układu RAS-GTP. Hamowanie nadmiernie aktywowanych torów sygnalizacyjnych RAS-RAF-MAPK przy użyciu statyn, inhibitorów transferazy farnesyly (enzymu umożliwiającego tzw. prenylację doprowadzającą do tworzenia się dojrzałej i aktywnej formy białka RAS), daje nadzieję na poprawę wyników leczenia pacjentów z wysoce złośliwymi MPNST [7-9].

### Cytogenetyka i genetyka molekularna

Pod względem genetycznym MPNST charakteryzują się wielotorową progresją cytogenetyczną i molekularną a także akumulacją zmian genetycznych w czasie ich ewolucji w kierunku guzów złośliwych. Do najwcześniej obserwowanych zmian należy utrata materiału genetycznego chromosomu 9p13-p21. Dochodzi do niej najczęściej na skutek izolowanej delecji 9p, ale również w wyniku utraty całego chromosomu bądź translokacji nie zrównoważonej z udziałem regionu 9p. Badania utraty heterozygotyczności (loss of heterozygosity – LOH) wykazały częstą utratę loci genów supresorowych, *CDKN2A* (*p16<sup>INK4A</sup>* i *p14<sup>ARF</sup>*) i *CDKN2B* (*p15<sup>INK4B</sup>*), znajdujących się na chromosomie 9p21 [10]. Utrata ta wykrywalna jest już na wczesnych etapach nowotworzenia, w tzw. neurofibromach atypowych, które uważa się za nowotwory przejściowe między typowymi nerwiakowłókniakami łagodnymi a formami złośliwymi nerwiaków ośłonkowych (wykazującymi zazwyczaj duży potencjał wzrostu i zdolność do tworzenia przerzutów). Utrata 9p21 stanowi więc wczesny marker molekularny złośliwienia guza. W wyniku klonalnej progresji subpopulacji komórek nowotworowych w guzach MPNST pojawiają się kolejne zmiany będące zarazem wykładnikiem stopnia złośliwości tego nowotworu. Do innych aberracji chromosomowych obserwowanych w MPNST należą: utrata materiału genetycznego z chromosomu 17, delecje terminalne chromosomu 10 (10q24-qter) oraz utraty chromosomu 22, a także rearanżacje lub utraty chromosomu 13. W powyższych regionach chromosomowych znajdują się geny supresorowe odgrywające istotną rolę w procesie regulacji i kontroli cyklu komórkowego. Są to geny typu recesywnego i zgodnie z teorią Knudsona dopiero inaktywacja obu ich alleli prowadzi do utraty ich fizjologicznej funkcji. W regionie 17q11.2 zlokalizowany jest gen *NF1*, którego mutacje leżą u podłoża neurofibromatozy typu 1 i związanej z nią dziedzicznej predyspozycji do rozwoju nowotworów. Również w sporadycznych MPNST w 50-70% przypadków oba allele genu *NF1* ulegają inaktywacji na skutek mutacji punktowej i/lub delecji. Innymi genami supresorowymi, często ulegającymi utracie w sporadycznych MPNST, są *TP53* (17p13), *PTEN* (10q24), oraz *RBI* (13q14) [11] (<http://www.ensembl.org/index.html>). Utrata chromosomu 22, związana z czynnościową inaktywacją genów supresorowych *NF2* i *SMARCB1* (dawniej *INI1*), często obserwowana jest również w innych nowotworach pochodzenia nerwowego i neuroepitelialnego, takich jak oponiaki, nerwiaki ośłonkowe, glejaki i wyściółczaki.

## Piśmiennictwo

1. Zoller ME, Rembeck B, Oden A. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79:2125-2131.
2. Stemmer-Rachamimov AO, Loius DN, Nielsen GP, et al. Comparative pathology of nerve sheath tumors in Mouse models and humans. *Cancer Res* 2004; 64:3718-3124.
3. Friedman JM GDH, Maccollin M, Riccardi VM. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press; 1999.
4. De Read T, Brems H, Wolkenstein P, Legius E. Elevated risk for MPNST In NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet* 2003;72:1288-1292.
5. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990; 62:599-608.
6. Martin G, Viskochil D, Bollag G et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990; 63:843-849.
7. Yan N, Ricca C, Fletcher J et al. Farnesyltransferase inhibitors block the neurofibromatosis type I (NF1) malignant phenotype. *Cancer Res* 1995; 55:507-516.
8. Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB et al. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930-942.
9. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol* 2006; 24:507-516.
10. Nielsen GP, Stemmer-Rachamimov AO, Ino Y et al. Malignant transformation of neurofibromas in neurofibromatosis 1 is associated with CDKN2A/p16 inactivation. *Am J Pathol* 1999; 155:1879-84
11. Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM et al. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:5435-5439.

# Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Marcin Zdzienicki

MPNST jest nowotworem złośliwym nerwów obwodowych, powstającym zazwyczaj w łączności z pniami nerwowymi kończyn i tułowia. Może rozwinąć się *de novo* lub na bazie istniejącego wcześniej nerwiakowłókniaka.

Głównym czynnikiem ryzyka powstania tego nowotworu jest nerwiakowłókniakowatość typu 1 (choroba von Recklinghausena). Do objawów choroby von Recklinghausena należą przebarwienia skórne w kolorze kawy z mlekiem (plamy café au lait), liczne nerwiakowłókniaki, guzki Lischa na tęczówce, pobrużdżenia/zmarszczki skóry okolicy pachowej lub pachwinowej, dysplazja kostna, a także predyspozycja do rozwoju nowotworów złośliwych (MNPST, glejaki skrzyżowania nerwu wzrokowego, pheochromocytoma, ostre białaczki szpikowe, GIST). U chorych na nerwiakowłókniakowatość MPNST rozwija się zazwyczaj na podłożu istniejących nerwiakowłókniaków typu spłotowatego. Większe ryzyko przemiany złośliwej dotyczy guzów o położeniu bardziej centralnym (tułów, proksymalne części kończyn) oraz związanych z dużymi pniami nerwowymi. Według różnych autorów mięsaki rozwija się u 2-10% chorych na nerwiakowłókniakowatość typu 1, podczas gdy w populacji ogólnej ryzyko rozwoju tego nowotworu jest szacowane na ok. 0,001%.

Jednocześnie około 50% przypadków MPNST jest rozpoznawanych u chorych na chorobę von Recklinghausena.

Kolejnym czynnikiem ryzyka rozwoju MPNST jest radioterapia. Około 11% powstaje w polu uprzednio napromienianym.

W obrazie klinicznym MPNST dominuje guz. Wywoływane przez niego dolegliwości zależą od lokalizacji. Ponieważ nowotwór rozwija się w ścisłym związku z pniakami nerwowymi, powoduje często ich ucisk. Może to skutkować bólami oraz objawami neurologicznymi obwodowo do guza. Niejednokrotnie objawy te – zaburzenia czucia, niedowłady i bóle, mogą o wiele miesięcy poprzedzać pojawienie się wyczuwalnego guza, zwłaszcza w lokalizacjach trudno poddających się ocenie klinicznej, np. w przestrzeni zaotrzewnowej.

W diagnostyce, poza oceną kliniczną, zastosowanie znajdują badania radiologiczne (TK, MR) pozwalające na określenie topografii nowotworu, co ma znaczenie przy planowaniu leczenia. O rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji otwartej. Podobnie jak w przypadku innych mięsaków tkanek miękkich wycięcie w całości guza o średnicy poniżej 5 cm nie jest błędem (biopsja wycinająca). Zasady te znajdują także zastosowanie u chorych z rozpoznąną nerwiakowłókniakowatością typu 1, u których duże, centralnie położone nerwiakowłókniki wymagają ścisłego monitorowania, a w przypadkach podejrzanych o rozwój mięsaka wycięcia lub biopsji.

W leczeniu nerwiakomięsaka podstawowe znaczenie ma leczenie chirurgiczne – wycięcie guza w granicach zdrowych tkanek (szerokie wycięcie miejscowe) skojarzone z uzupełniającą radioterapią. Według danych Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori z Mediolanu, opublikowanych przez Anghileri i wsp. wynika, że uzupełniająca radioterapia nie poprawia przeżycia całkowitego chorych na nerwiakomięsaka, ale redukuje ryzyko wznowy miejscowej.

MPNST jest nowotworem o dużym stopniu złośliwości i stwarza wysokie ryzyko powstania przerzutów. W przypadkach choroby uogólnionej podejmowana jest paliatywna chemioterapia z zastosowaniem doksorubicyny lub doksorubicyny z ifosfamidem. Poprawę kliniczną po chemioterapii obserwuje się u około 25-30% chorych.

Biorąc pod uwagę skuteczność ukierunkowanego molekularnie leczenia chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) oraz dość dobrze poznaną biologię molekularną MPNST, zwłaszcza u chorych na nerwiakowłókniakowatość, można mieć nadzieję na opracowanie w bliskiej przyszłości inhibitorów, które wykażą większą, niż typowa chemioterapia, skuteczność u tych chorych.

W grupie chorych na MPNST leczenie pozwala osiągnąć 5-letnie przeżycia na poziomie 50-55%. Chorzy, u których mięsak rozwinął się w przebiegu nerwiakowłókniakowatości rokują gorzej. Przeżycia 5-letnie w tej grupie wynoszą ok. 20-30%. Także średni czas przeżycia wolnego od choroby jest krótszy w przypadku MPNST powstałego na podłożu choroby Recklinghausena. Chorzy ci charakteryzują się również wyższym, co zrozumiałe, ryzykiem powstania nowego ogniska nowotworu.

W przypadkach zaawansowanych standardowa chemioterapia jest mało skuteczna, zainicjowano badania nad leczeniem ukierunkowanym molekularnie z zastosowaniem m.in. inhibitorów EGFR, Raf.

## Piśmiennictwo

1. Anghileri M, Miceli R, Flore M, Mariani L, Ferrari A, Mussi C, Lozza L, Collini P, Olmi P, Casali PG, Pilotti S, Gronchi A. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. Prognostic Factors and Survival in a Series of Patients Treated at Single Institution. *Cancer* 2006; 107 (5):1065-1074

2. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. A Clinicopathologic Study of 120 Cases. *Cancer* 1986;57:2006-2021
3. Ferner R, Gutmann DH. International Consensus Statement on Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors In Neurofibromatosis 1. *Canc Res* 2002; 62:1573-1577
4. Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI, Magill GB, Kosloff C, Golbey RB, Beattie EJ. Malignant Schwannoma – Clinical Characteristics, Survival, and Response to Therapy. *Cancer* 1981; 47: 250-3-2509
5. Sturgis E, Myerds JN. Soft Tissue Sarcoma of the Head and Neck Region. W: *Soft Tissue Sarcomas* (red. Pollock RE). London, BC Decker Inc. Hamilton. 2002