

Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (rhabdomyosarcoma)

Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Rhabdomyosarcoma najczęściej występuje w pierwszej i drugiej dekadzie życia. W większości przypadków dotyczy dzieci poniżej 15 roku życia [1]. Mięsak ten wykazuje unikalną anatomiczną predylekcję do tkanek głowy i szyi oraz układu moczowo-płciowego [2,3]. Rzadziej spotykany jest w lokalizacji kończynowej. W oparciu o prezentację kliniczno-patologiczną wyróżnia się trzy zasadnicze typy: typ embrionalny, typ pęcherzykowy i typ pleomorficzny. Do typu embrionalnego zalicza się dodatkowo dwa specjalne warianty. Wariant wrzecionowatokomórkowy (spindle cell variant) występujący najczęściej u dzieci w tkankach miękkich worka mosznowego oraz wariant botryoidny (botryoid variant) występujący w błonach śluzowych pęcherza moczowego, przewodów żółciowych i gardła [4-6]. Gdy w utkaniu rhabdomyosarcoma występują powiększone atypowe komórki z hiperchromatycznymi jądrami mówimy o wariantcie anaplastycznym (anaplastic variant). Obecność utkania anaplastycznego związana jest z gorszym rokowaniem i może pojawić się w guzach o typie embrionalnym i alveolarnym [7,8]. W grupie dorosłych rhabdomyosarcoma reprezentowany jest przez podtyp pleomorficzny (pleomorphic rhabdomyosarcoma) z najczęstszą lokalizacją w tkankach głębokich kończyn [9].

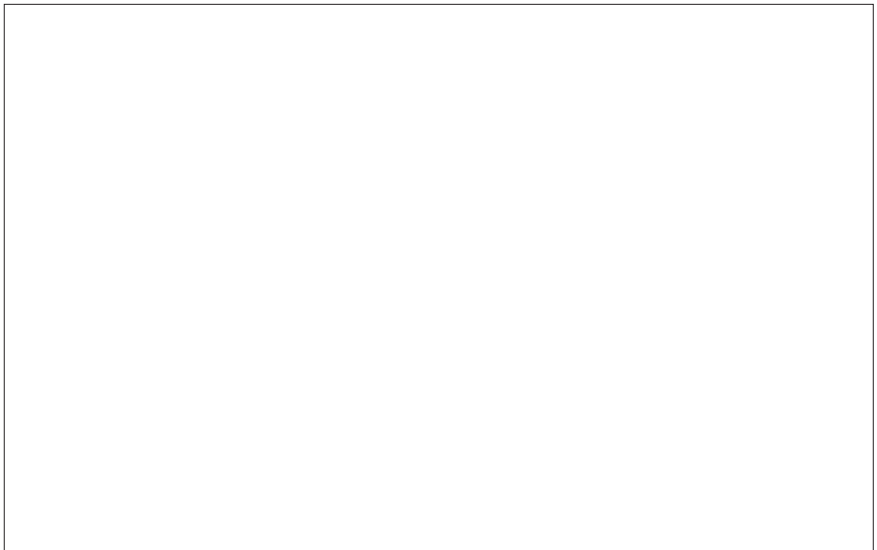
Rokowanie w przebiegu rhabdomyosarcoma zależy generalnie od stopnia zaawansowania [10]. Typ histologiczny jest niezależnym od wieku, stopnia zaawansowania i lokalizacji czynnikiem rokowniczym. Guzy embrionalne rokują lepiej niż guzy pęcherzykowe. W grupie guzów embrionalnych wariant wrzecionowatokomórkowy i botryoidny rokują lepiej, ale u dorosłych typ wrzecionowatokomórkowy przebiega agresywnie [6,10].

Rhabdomyosarcoma zbudowany jest z komórek reprezentujących różne etapy miogenezy. Najbardziej prymitywne komórki posiadają jasną rozgałęzioną cytoplazmę. W miarę dojrzewania komórki wydłużają się a ich cytoplazma staje się coraz bardziej kwasochłonna (ryc. 1). Komórka przybiera kształt kijanki. Liczne jądra i obecność prążkowania w cytoplazmie to objawy skrajnego różnicowania. Typową cechą rhabdomyosarcoma jest morfologicznie widoczny proces dojrzewania po chemioterapii [11].

Typ embrionalny rhabdomyosarcoma zbudowany jest z małych, okrągłych komórek i komórek wrzecionowatych wykazujących różnicowanie rhabdomyoblastyczne



Rycina 1. Obraz histologiczny rhabdomyosarcoma. Drobne komórki wrzecionowate i owalne o kwasochłonnej cytoplazmie.



Rycina 2. Barwienie immunohistochemiczne. Jądra komórek rhabdomyosarcoma wykazują ekspresję (brązowe zabarwienie) białka MyoD1.

[4]. Typ botryoidny zajmuje błony śluzowe i makroskopowo tworzy polipowate guzy przypominające kiście winogron. W obrazie mikroskopowym pod nabłonkiem błony śluzowej widać komórki mięsaka, które tworzą zagęszczoną warstwę kambialną [12]. W typie pęcherzykowym (alweolarnym) komórki guza tworzą struktury pęcherzykowe poprzedzielane pasmami tkanki łącznej. W obrębie struktur pęcherzykowych można znaleźć komórki olbrzymie o różnicowaniu rabdomioblastycznym [13,14]. Typ pleomorficzny charakteryzuje się utkaniem złożonym z komórek okrą-

głych, wrzecionowatych i pleomorficznych posiadających wybitnie kwasochłonną cytoplazmę. Prążkowanie poprzeczne jest trudne do odnalezienia [9,15,16].

Za pomocą barwień immunohistochemicznych w komórkach guza można wykazać obecność takich markerów różnicowania mięśniowego jak desmina, aktyna, mioglobina i miozyna [17]. Z punktu widzenia diagnostyki histopatologicznej największe znaczenie mają stosowane od niedawna przeciwciała o wysokiej specyficzności i czułości skierowane przeciwko jądrowym białkom regulatorowym (ryc. 2). Białka te (MyoD1 i miogenina) biorą udział we wczesnych etapach różnicowania mięśniowego [18,19].

Embryonal rhabdomyosarcoma wykazuje różnorodnie zaburzenia genetyczne, takie jak: utrata materiału genetycznego z regionu 11p15, utrata genów *IGF2*, *H19* i *CDKN1C*, inaktywacja *TP53* czy aktywacja genów rodziny *RAS* [20,21]. Duża liczba różnorodnych zaburzeń genetycznych wskazuje na złożoność procesów zachodzących w patogenezie tego guza. W przeciwieństwie do tego alveolar rhabdomyosarcoma charakteryzuje się występowaniem specyficznych translokacji t(2;13) (q35;q14) i t(1;13) (p36;q14) [22,23]. W wyniku tych translokacji powstają chimeryczne geny *PAX3-FKHR* i *PAX7-FKHR* [24-29].

Piśmiennictwo

1. Gurney JG, Davis S, Severson RK i wsp. Trends in cancer incidence among children in the U.S. Cancer, 1996; 78: 532-541.
2. Coene IJ, Schouwenburg PF, Voute PA i wsp. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1992; 17: 291-296.
3. Leuschner I, Harms D, Mattke A i wsp. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder and vagina: a clinicopathologic study with emphasis on recurrent disease: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry and the German CWS Study. Am J Surg Pathol, 2001; 25: 856-864.
4. Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V i wsp. Spindle cell rhabdomyosarcoma. A prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma. Am J Surg Pathol, 1992; 16: 229-235.
5. Newton WA, Jr., Soule EH, Hamoudi AB i wsp. Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. J Clin Oncol, 1988; 6: 67-75.
6. Rubin BP, Hasserjian RP, Singer S i wsp. Spindle cell rhabdomyosarcoma (so-called) in adults: report of two cases with emphasis on differential diagnosis. Am J Surg Pathol, 1998; 22: 459-464.
7. Hawkins HK, Camacho-Velasquez JV. Rhabdomyosarcoma in children. Correlation of form and prognosis in one institution's experience. Am J Surg Pathol, 1987; 11: 531-542.
8. Kodet R, Newton WA, Jr., Hamoudi AB i wsp. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Am J Surg Pathol, 1993; 17: 443-453.
9. Gaffney EF, Dervan PA, Fletcher CD. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adulthood. Analysis of 11 cases with definition of diagnostic criteria. Am J Surg Pathol, 1993; 17: 601-609.
10. Raney RB, Anderson JR, Barr FG i wsp. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol, 2001; 23: 215-220.
11. Coffin CM, Rulon J, Smith L i wsp. Pathologic features of rhabdomyosarcoma before and after treatment: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. Mod Pathol, 1997; 10: 1175-1187.
12. Schmidt D, Reimann O, Treuner J i wsp. Cellular differentiation and prognosis in embryonal rhabdomyosarcoma. A report from the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study 1981 (CWS 81). Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1986; 409: 183-194.
13. Enzinger FM, Shiraki M. Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. Cancer, 1969; 24: 18-31.
14. Newton WA, Jr., Gehan EA, Webber BL i wsp. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer, 1995; 76: 1073-1085.
15. de Jong AS, van Kessel-van Vark M, Albus-Lutter CE. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: immunohistochemistry as a tool for its diagnosis. Hum Pathol, 1987; 18: 298-303.
16. Hollowood K, Fletcher CD. Rhabdomyosarcoma in adults. Semin Diagn Pathol, 1994; 11: 47-57.

17. de Jong AS, van Kessel-van Vark M, Albus-Lutter CE i wsp. Skeletal muscle actin as tumor marker in the diagnosis of rhabdomyosarcoma in childhood. *Am J Surg Pathol*, 1985; 9: 467-474.
18. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL i wsp. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol*, 2001; 25: 1150-1157.
19. Wang NP, Marx J, McNutt MA i wsp. Expression of myogenic regulatory proteins (myogenin and MyoD1) in small blue round cell tumors of childhood. *Am J Pathol*, 1995; 147: 1799-1810.
20. Koufos A, Hansen MF, Copeland NG i wsp. Loss of heterozygosity in three embryonal tumours suggests a common pathogenetic mechanism. *Nature*, 1985; 316: 330-334.
21. Scrabble HJ, Witte DP, Lampkin BC i wsp. Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping. *Nature*, 1987; 329: 645-647.
22. 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.
23. Arden KC, Anderson MJ, Finckenstein FG i wsp. Detection of the t(2;13) chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma using the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Genes Chromosomes Cancer*, 1996; 16: 254-260.
24. Weber-Hall S, McManus A, Anderson J i wsp. Novel formation and amplification of the PAX7-FKHR fusion gene in a case of alveolar rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 1996; 17: 7-13.
25. Anderson J, Renshaw J, McManus A i wsp. Amplification of the t(2; 13) and t(1; 13) translocations of alveolar rhabdomyosarcoma in small formalin-fixed biopsies using a modified reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Am J Pathol*, 1997; 150: 477-482.
26. Benniselli JL, Edwards RH, Barr FG. Mechanism for transcriptional gain of function resulting from chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996; 93: 5455-5459.
27. Barr FG, Galili N, Holick J i wsp. Rearrangement of the PAX3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat Genet*, 1993; 3: 113-117.
28. Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA i wsp. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*, 1994; 54: 2869-2872.
29. Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ i wsp. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat Genet*, 1993; 5: 230-235.

Biologia molekularna

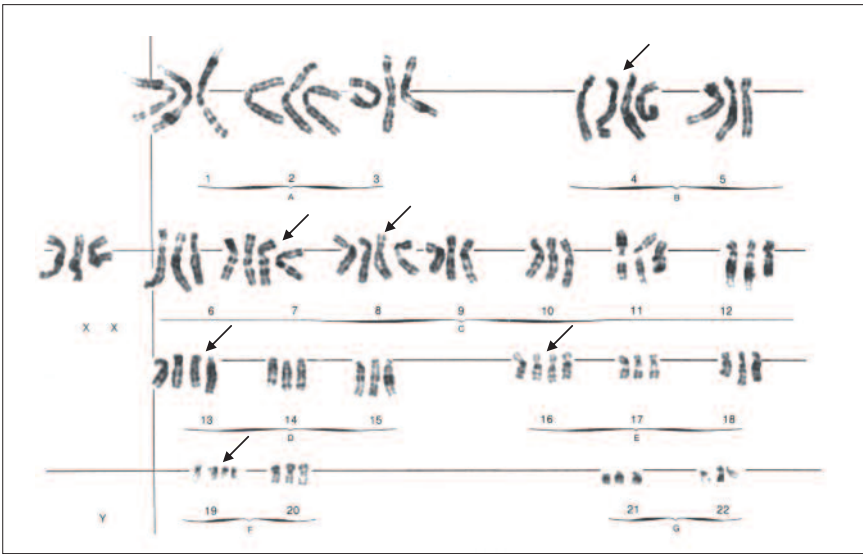
Maria Dębiec-Rychter

Cytogenetyka i genetyka molekularna

Mięśniakomięśsak płodowy (embryonal rhabdomyosarcoma)

Nowotwór ten wywodzi się z pierwotnej komórki płodowej o różnym stopniu zróżnicowania w kierunku prążkowanych mięśni szkieletowych.

Pod względem cytogenetycznym charakterystyczne dla embryonal rhabdomyosarcoma są częste zmiany liczbowe w postaci nabycia chromosomów 2, 6, 7, 8, 12, 13, i 20 oraz zwiększenia ploidii guza (ryc. 3) [1] (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>). Do częściej obserwowanych zmian strukturalnych chromosomów w embryonal rhabdomyosarcoma należy delecja ramienia krótkiego chromosomu 11 (11p15). Badania ekspresji genów zlokalizowanych w utraconym regionie chromosomu 11p15 wykazała brak aktywności kilku z nich – *IGF2*, *H19* i *CDKN1C* [2]. Dwa pierwsze należą do typu genów podlegających tzw. piętnowaniu, a więc wyciszaniu



Rycina 3. Karyotyp mięśniakomięśaka płodowego 67-78<3N>,XXX,-Y,+4,+7,+8,+13,+16,+19, z charakterystyczną zwiększoną ploidią guza i chromosomami dodatkowymi (oznaczonymi strzałkami)

uzależnionemu od matczynego lub ojcowskiego pochodzenia alleli. Na skutek utraty allelu czynnego (np. w wyniku delecji) dochodzi do unieczynienia genu. To samo zjawisko i efekt obserwuje się w dziedzicznie uwarunkowanym zespole Beckwith-Wiedemana, charakteryzującym się przerostem połowicznym ciała oraz predyspozycją do rozwoju nowotworów, w tym embryonal rhabdomyosarcoma [3].

Mięśniakomięśak pęcherzykowy (alveolar rhabdomyosarcoma)

Pod względem cytogenetycznym i molekularnym alveolar rhabdomyosarcoma wyróżnia się obecnością specyficznych translokacji chromosomowych, z których najczęstszą (70% przypadków) jest $t(2;13)(q35;q14)$, skutkująca powstaniem fuzji genów *PAX3-FOXO1A* (*FKHR*) (ryc. 4). W rzadszych przypadkach zidentyfikowano $t(1;13)(p36;q14)$, wiążącą się z tworzeniem fuzyjnego genu *PAX7-FOXO1A* [1,4-6]. Istnieje również opis wariantu alveolar rhabdomyosarcoma z obecnością translokacji $t(2;2)(q35;p23)$ i fuzją genów *PAX3-NCOA1* [7]. Typ pęcherzykowy mięśniakomięśaka jest nowotworem o znacznie większej złośliwości biologicznej niż płodowy, a zatem prawidłowa klasyfikacja podtypu mięśniakomięśaka jest ważną prognostycznie [8]. Precyzyjną diagnostykę umożliwi identyfikacja specyficznych translokacji przy użyciu metod cytogenetyki klasycznej lub molekularnej.

Badania przy użyciu nowych wysoko rozdzielczych technik, zwanych porównawczą hybrydyzacją genomową (CGH, comparative genomic hybridization) i mikromacierzą CGH, ujawniły istotne różnice między mięśniakomięśakiem płodowym i pęcherzykowym, co wyjaśnia częściowo obserwowaną różnorodność agresywności klinicznej obu postaci nowotworu. W zaawansowanych przypadkach mięśniakomięśaka pęcherzykowego często dochodzi do amplifikacji onkogenów *MYCN*, *MDM2* i *CDK4*, a także amplifikacji nieprawidłowego genu fuzyjnego *PAX3-FOXO1A* [9]. Amplifikacja, czyli zwielokrotnienie liczby kopii onkogeny, będące zwykle wynikiem



Rycina 4. Translokacja t(2;13)(q35;q14) w mięśniakomięśaku pęcherzykowym

błędów replikacyjnych, prowadzi do zwiększenia potencjału onkogennej komórki nowotworowej. Zmian tych nie wykryto w mięśniakomięśaku płodowym. Natomiast dla obu typów charakterystyczna jest nadekspresja onkogenu *MET*, kodującego kinazę tyrozynową będącą receptorem dla wątrobowego czynnika wzrostu (HGF/SF, hepatocyte growth factor/scatter factor) [10]. Nadekspresja białka receptorowego sprzyja niekontrolowanej proliferacji, zwiększonej mobilności komórki nowotworowej i tworzeniu przerzutów. Przypuszcza się, że w przyszłości możliwe będzie zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie w leczeniu rhabdomyosarcoma z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych specyficznie hamujących aktywność białka receptorowego *MET*.

Mięśniakomięśak wielopostaciowy (rhabdomyosarcoma pleomorphicum)

W przeciwieństwie do poprzednich typów, karyotypy mięśniakomięśaka wielopostaciowego charakteryzują się zwiększoną liczbą chromosomów (poliploidia) oraz występowaniem złożonych aberracji strukturalnych w postaci licznych chromosomów markerowych (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>).

Piśmiennictwo

1. Barr FG. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997, 19(6), 483–491.
2. Goldstein M, Meller I, Issakov J, Orr-Urtreger A. Novel genes implicated in embryonal, alveolar, and pleomorphic rhabdomyosarcoma: a cytogenetic and molecular analysis of primary tumors. *Neoplasia*. 2006; 8:332-43.
3. Higashimoto K, Soejima H, Saito T, Okumura K, Mukai T. Imprinting disruption of the CDK-N1C/KCNQ1OT1 domain: the molecular mechanisms causing Beckwith-Wiedemann syndrome and cancer. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 113:306-12.
4. Mansouri A. The role of Pax3 and Pax7 in development and cancer. *Crit Rev Oncol* 1998, 9(2), 141–149.

5. Gordon T, McManus A, Anderson J, Min T, Swansbury J, Pritchard-Jones K, Shipley J. Cytogenetic abnormalities in 42 rhabdomyosarcoma: a United Kingdom Cancer Cytogenetics Group Study. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 36:259-67.
6. Bois PR, Izeradjene K, Houghton PJ, Cleveland JL, Houghton JA, Grosveld GC. FOXO1a acts as a selective tumor suppressor in alveolar rhabdomyosarcoma. *J Cell Biol.* 2005; 170:903-12.
7. Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E, Stegmaier S, Treuner J, Simon-Klingenstein K, Buhlmann P, Niggli FK, Schafer BW. Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res.* 2004; 64:5539-45.
8. Anderson J, Gordon T, McManus A, Mapp T, Gould S, Kelsey A, McDowell H, Pinkerton R, Shipley J, Pritchard-Jones K; UK Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the UK Cancer Cytogenetics Group. Detection of the PAX3-FKHR fusion gene in paediatric rhabdomyosarcoma: a reproducible predictor of outcome. *Br J Cancer.* 2001; 85:831-5.
9. Williamson D, Lu YJ, Gordon T, Sciort R, Kelsey A, Fisher C, Poremba C, Anderson J, Pritchard-Jones K, Shipley J. Relationship between MYCN copy number and expression in rhabdomyosarcomas and correlation with adverse prognosis in the alveolar subtype. *J Clin Oncol.* 2005; 23:880-8.
10. Taulli R, Scuoppo C, Bersani F, Accornero P, Forni PE, Miretti S, Grinza A, Allegra P, Schmitt-Ney M, Crepaldi T, Ponzetto C. Validation of met as a therapeutic target in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Res.* 2006; 66:4742-9.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Zbigniew I. Nowecki

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe (rhabdomyosarcoma – RMS) to złośliwe nowotwory wywodzące się z komórek mięśni szkieletowych. Immunologicznie wykazują ekspresję desminy, mioglobiny, MyoD1 lub miogeniny. Wykazanie fuzji genów *PAX7/FKHR* i *PAX3/FKHR* jest charakterystyczne dla RMS pęcherzykowego (alveolare).

Najczęściej występującą postacią jest RMS zarodkowy (embryonale) stwierdzany u 70-75% chorych. RMS embryonale występuje głównie u dzieci. RMS alveolare występuje u 20-25% chorych (dotyczy dzieci i dorosłych). Najrzadziej stwierdzanym typem jest RMS wielopostaciowe (pleomorphicum) stwierdzane u około 5% chorych, głównie dorosłych.

U dzieci RMS w 40% występuje w lokalizacji głowa/szyja, 20% w układzie moczowo-płciowym, 20% w lokalizacji kończynowej, a pozostałe 20% w innych umiejscowieniach. Najczęstsze miejsca przerzutów RMS to: płuca (58%), węzły chłonne, wątroba, mózg.

Kliniczny stopień zaawansowania wg IRSG (stosowany głównie u dzieci) pozwala na podział chorych według zaawansowania i możliwości leczenia chirurgicznego na 4 grupy (tab. 1). Przeżycia notowane przez Intergroup Rhabdomyosarcoma Study wynoszą dla grupy I – 92%, II – 82%, III – 70% i IV – 32%.

U dorosłych chorych na RMS stosuje się klasyfikację stopni zaawansowania zgodną z klasyfikacją TNM według AJCC/UICC (tab. 2).

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe zarodkowe (embryonale) zawierają w sobie warianty wrzecionowatokomórkowy, botryoidalny i anaplastyczny. Niektóre

Tabela 1. Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.

Grupa	Definicja
I	Choroba zlokalizowana, resekcja radykalna
II	Całkowita resekcja zmiany, obecne przerzuty regionalne
a	Resekcja zmiany z marginesem R1
b	Radykalna operacja zmiany pierwotnej i regionalnych węzłów chłonnych zawierających przerzuty
c	Operacja zmiany pierwotnej i regionalnych węzłów chłonnych zawierających przerzuty (margines R1) lub przerzuty do węzłów chłonnych zlokalizowanych powyżej węzłów regionalnych
III	Nieradykalna operacja z pozostawieniem makroskopowej choroby
IV	Odległe przerzuty obecne podczas rozpoznania

postacie RMS embryonale trudno zakwalifikować do wyżej wymienionych i definiuje się jako nieokreślony podtyp (NOS – not otherwise specified). Zachorowania na RMS embryonale występują najczęściej u dzieci do 15 roku życia i stanowią 8-10% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego. Przypadki występowania RMS embryonale powyżej 40 roku życia są niezwykle rzadkie. Stwierdza się niewielką przewagę w zachorowaniach u chłopców w stosunku do dziewczyn (1,2:1). Według AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) w RMS embryonale najczęściej stwierdzany jest NOS (około 75%), następnie wariant botryoidalny (10%), wrzecionowatokomórkowy (6%), anaplastyczny (3,5%). Choć ten nowotwór wyrasta z komórek mięśniowych prążkowanych, to tylko ok. 9% zmian RMS embryonale zlokalizowanych jest na kończynach. Najczęstsza lokalizacja tego wariantu to głowa/szyja – 47% i układ moczowo-płciowy – 28%. RMS embryonale rzadziej niż RMS alveolaryjne zlokalizowane jest na tułowiu. Postać botryoidalna RMS embryonale musi wyrastać z narządów pokrytych błoną śluzową dotyczy więc: układu moczowo-płciowego (80%), głowy/szyi (15%), przewodu pokarmowego (4,5%) oraz krocza (0,5%). Objawy kliniczne RMS embryonale związane są z lokalizacją i wielkością guza, które to zaburzą funkcje narządów. W przypadku lokalizacji w obrębie głowy/szyi najczęstsze objawy to zaburzenia widzenia i deformacje twarzy. Inne to: żółtaczka, guz okolicy moszny, zatrzymanie moczu.

Czynniki prognostyczne w RMS embryonale związane są ze stopniem zaawansowania nowotworu, klasyfikacją histologiczną, wiekiem i lokalizacją.

U młodych chorych lepiej rokuje wariant wrzecionowatokomórkowy (przy lokalizacji mosznowej przeżycia całkowite wynoszą około 95%, przy pozostałych około 70%) i botryoidalny (około 90% przeżyć całkowitych) w stosunku do wariantu NOS (70% przeżyć całkowitych) czy też anaplastycznego (do 45% przeżyć całkowitych). Pięcioletnie przeżycia całkowite u dorosłych chorych na RMS embryonale są bardzo niekorzystne i wynoszą około 10%. Porównując te same klinicznie grupy chorych i o takim samym podtypie histologicznym choroby o lokalizacji RMS na głowie/szyi i w obrębie układu moczowo-płciowego rokują lepiej niż w innej lokalizacji.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM dla mięsaków prążkowanokomórkowych.

Grupa	Definicja
Zmiana pierwotna – T	
T1	Ograniczony do narządu
a	≤ 5 cm średnicy
b	> 5 cm średnicy
T2	Nowotwór nacieka tkanki otaczające
a	≤ 5 cm średnicy
b	> 5 cm średnicy
Regionalne węzły chłonne	
N0	Klinicznie niezmienione
N1	Klinicznie zmienione nowotworowo
Nx	Kliniczny stan węzłów chłonnych nieznan
Przerzuty	
M0	Bez przerzutów odległych
M1	Obecne odległe przerzuty

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe (RMS alveolare) to pierwotne złośliwe okrągłokomórkowe nowotwory przypominające cytologicznie chłoniaka. W około 70% RMS alveolare demonstruje translokację t(2; 13) lub t(1; 13), w większości pomiędzy *FOXO1* i *PAX3* (chromosom 2) lub *PAX7* (chromosom 1). Wykazują one częściowe prążkowanokomórkowe odróżnicowanie. Nowotwory o mieszanych komponentach, zawierające komórki embrionalne i alveolarnie powinny być klasyfikowane jako RMS alveolare. Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe pęcherzykowe występują w każdym wieku, lecz najczęściej u młodzieży i młodych dorosłych. Zlokalizowane są przeważnie na kończynach (45%) i głowie/szyi (20%), gdzie szczególnie często zajmują zatoki nosowe. Objawy kliniczne związane są z efektem masy. Rokowanie chorych na RMS alveolare jest gorsze niż na RMS embryonalne. Całkowite przeżycia 5-letnie dla wszystkich chorych na RMS alveolare wynoszą 44%. Pięcioletnie przeżycia całkowite wynosiły tylko 5% u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, natomiast nie przeżył żaden chory, u którego stwierdzono odległy przerzut. Chorzy, u których stwierdzono fuzję genów *PAX7/FKHR* związaną z translokacją t(1;13) [młodzi chorzy z lokalizacją nowotworu na kończynie] rokują lepiej od chorych z fuzją genów *PAX3/FKHR*.

Mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe wielopostaciowe (pleomorphicum) to wysoce złośliwe pierwotne nowotwory zbudowane z poligonalnych, okrągłych i wrzecionowatych komórek manifestujących różnicowanie w kierunku komórek mięśni prążkowanych. W guzie nowotworowym nie znajduje się komórek o cechach embrjonalnych i/lub pęcherzykowych. Głównie stwierdza się komórki aneuploidalne. Nowotwór ten występuje głównie u dorosłych mężczyzn, najczęściej w szóstej dekadzie życia. Najczęstsza lokalizacja RMS wielopostaciowego to kończyny dolne, następnie ściana klatki piersiowej, kończyny górne, miednica i przestrzeń

zaotrzewnowa. Główne objawy kliniczne to szybko narastający bolesny obrzęk w obrębie kończyny związany ze wzrostem guza zlokalizowanego w głębokich warstwach mięśni. Jak dotychczas nie zostały określone czynniki rokownicze w tym niezwykle rzadkim nowotworze. Rokowanie w RMS wielopostaciowym jest złe. Większość chorych umiera w ciągu roku od rozpoznania.

U ponad 30% chorych na RMS nastąpi nawrót choroby, z czego 50-95% umrze. Mediana przeżycia po pierwszym nawrocie wg Intergroup Rhabdomyosarcoma Study wynosi około 10 miesięcy, a szacowane 5-letnie przeżycia wynoszą 17%. Przeżycia związane są z podtypem histologicznym. Przeżycia 5-letnie wynoszą 64% dla postaci botrioidalnej RMS embrionalne, 26% dla pozostałych podtypów RMS embrionalne i 5% dla RMS alveolare. Należy nadmienić, że zdecydowanie lepiej rokują chorzy młodszy (dzieci vs dorośli), u dorosłych 5-letnie przeżycia wynoszą 30-40%.

W zależności od protokołu leczenie RMS wymaga połączenia w różnej sekwencji chirurgii, radioterapii i chemioterapii.

Chirurgia zajmuje główne miejsce w postępowaniu leczniczym RMS z dwóch powodów: po pierwsze – wykonanie biopsji chirurgicznej stanowi podstawę czynności diagnostycznej, po drugie operacja guza pierwotnego jest postępowaniem umożliwiającym kontrolę miejscową. Podstawą jest radykalne wycięcie zmiany pierwotnej (ewentualnie z marginesem R1), tzw. debulking zmiany pierwotnej jest niewskazany (z wyjątkiem RMS embrionalne przetrzeni zaotrzewnowej), dlatego najczęściej do operacji kwalifikowani są chorzy z lokalizacją nowotworu na kończynie i tułowiu. Przy początkowo nieoperacyjnej zmianie pierwotnej zastosowanie chemioterapii i/lub radioterapii może spowodować zmniejszenie nowotworu i doprowadzić do sytuacji, w której jest możliwe wykonanie operacji radykalnej.

Radioterapia jest bardzo skuteczną metodą leczenia, stosowaną zarówno w leczeniu ogniska pierwotnego jak i zmian przerzutowych. W przypadku zmian pierwotnych stosowana jest po operacji (głównie o marginesie R1), a w przypadku zmian dużych, nieoperacyjnych, położonych w okolicy gałki ocznej lub pochwy/przepony moczowo-płciowej jako jedyna metoda leczenia miejscowego.

Obecnie do radioterapii kwalifikuje się chorych w grupach II-IV i wszystkich chorych na RMS alveolare grupy I. Zaleca się podanie 50-65 Gy, a w połączeniu z chemioterapią 36-50,4 Gy. Nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie między radioterapią konwencjonalną a hiperfrakcjonowaniem dawki.

Przed laty standardem w leczeniu RMS była chirurgia, obecnie wszyscy chorzy powinni otrzymywać chemioterapię wielolekową. Dzięki temu leczeniu uzyskano poprawę wieloletnich przeżyć (dzieci) dochodzącą w niektórych podgrupach nawet do 90%.

WKNTMiK stosuje się następujące schematy leczenia: w I rzucie VCR/DACT/MPH, VP-16/DDP, DOX/IFO, w II rzucie ADIC, w III rzucie irynotekan, NVB/DDP lub CTX.

Obecnie największe nadzieje w leczeniu RMS wiąże się z lekami ukierunkowanymi molekularnie działającymi na IGFR1 i szlak mTOR.

Piśmiennictwo

1. Maki RG. Pediatric sarcomas occurring in adults. J Surg Oncol. 2008;97:360–368
2. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma studies III and IV: The Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006; 24: 3844-3851
3. Paulino AC; Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. Curr Probl Cancer 2008;32:7-34.