

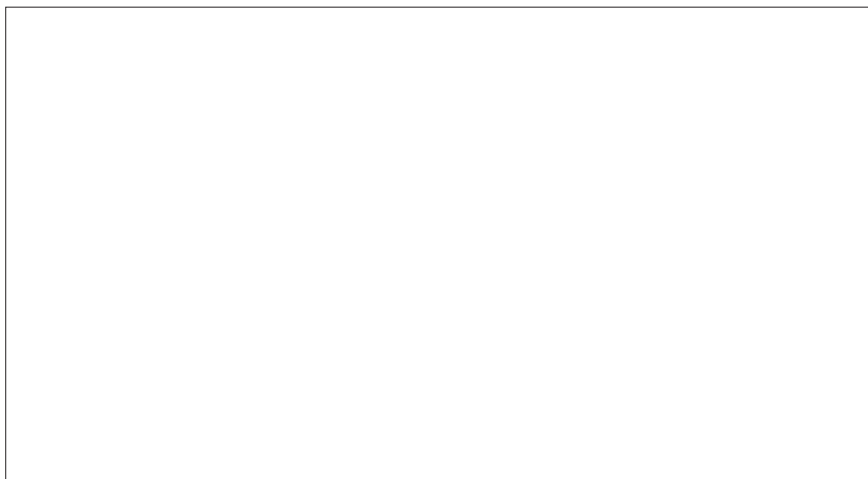
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma)

Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Topografia występowania łagodnych i złośliwych guzów o różnicowaniu gładkomięśniowym odzwierciedla rozmieszczenie prawidłowej tkanki mięśniowej w organizmie człowieka. Guzy te rozwijają się głównie w narządach z dużą zawartością mięśniówki gładkiej, a więc w układzie moczowo-płciowym i przewodzie pokarmowym [1]. Mięśniowe guzy gładkokomórkowe tkanek miękkich są bardzo rzadkie i najczęściej dotyczą przestrzeni zaotrzewnowej. Inne spotykane lokalizacje to: żyła główna dolna, tkanka podskórna i mięśniowa kończyn oraz skóra [2-9].

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: średnica guza powyżej 10 cm oraz lokalizacja w przestrzeni zaotrzewnowej lub ścianie dużych naczyń (np. żyły głównej dolnej) [10-12].



Rycina. Obraz histologiczny leiomyosarcoma. Nowotwór wrzecionowatokomórkowy tworzący wiązki przecinające się pod kątem prostym. Jądra komórkowe są tępo zakończone (kształt przypominający cygaro). Przy niektórych jądrach widać wodniczki.

Leiomyosarcoma zbudowany jest z komórek wrzecionowatych z widocznym różnicowaniem gładkomięśniowym i wyraźnymi cechami atypii. Komórki te ułożone są w wiązki, które przecinają się pod kątem prostym (rycina). Guzy niskozróżnicowane wykazują znacznie nasiloną atypię i słabo wyrażone cechy różnicowania. Niekiedy nowotwór może zawierać domieszkę komórek epiteloidalnych lub komórek jasnych [13,14]. W rzadkich przypadkach leiomyosarcoma może być zbudowany w całości z komórek epiteloidalnych lub komórek jasnych.

Immunohistochemicznie leiomyosarcoma wykazuje obecność markerów różnicowania gładkokomórkowego. Najczęściej stwierdzone to aktyna (muscle specific actin) i desmina, które wykrywane są odpowiednio w 100 i 50% przypadków.

Leiomyosarcoma rozwija się często u pacjentów z obniżoną odpornością i wtedy najczęściej umiejscawia się w narządach miękkich i może przebiegać wieloogniskowo [15,16]. Dotyczy to dzieci i ludzi młodych po przeszczepieniach narządów lub zakażonych wirusem HIV [15,17-19]. W tych przypadkach bardzo prawdopodobny jest związek rozwoju guza z wirusem Epstein-Barr.

Piśmiennictwo

1. Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *J Surg Oncol*, 1985; 28: 177-186.
2. Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM. Leiomyosarcoma of soft tissue: a clinicopathologic study. *Cancer*, 1981; 48: 1022-1032.
3. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M i wsp. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer*, 1986; 57: 2077-2088.
4. Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer*, 1981; 47: 156-169.
5. Stout AP, Hill WT. Leiomyosarcoma of the superficial soft tissues. *Cancer*, 1958; 11: 844-854.
6. Berlin O, Stener B, Kindblom LG i wsp. Leiomyosarcomas of venous origin in the extremities. A correlated clinical, roentgenologic, and morphologic study with diagnostic and surgical implications. *Cancer*, 1984; 54: 2147-2159.
7. Kevorkian J, Cento DP. Leiomyosarcoma of large arteries and veins. *Surgery*, 1973; 73: 390-400.
8. Leu HJ, Makek M. Intramural venous leiomyosarcomas. *Cancer*, 1986; 57: 1395-1400.
9. Varela-Duran J, Oliva H, Rosai J. Vascular leiomyosarcoma: the malignant counterpart of vascular leiomyoma. *Cancer*, 1979; 44: 1684-1691.
10. Gustafson P, Willen H, Baldetorp B i wsp. Soft tissue leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content. *Cancer*, 1992; 70: 114-119.
11. Farshid G, Pradhan M, Goldblum J i wsp. Leiomyosarcoma of somatic soft tissues: a tumor of vascular origin with multivariate analysis of outcome in 42 cases. *Am J Surg Pathol*, 2002; 26: 14-24.
12. Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y i wsp. Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis. *Histopathology*, 2002; 40: 353-359.
13. Mentzel T, Calonje E, Fletcher CD. Leiomyosarcoma with prominent osteoclast-like giant cells. Analysis of eight cases closely mimicking the so-called giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma. *Am J Surg Pathol*, 1994; 18: 258-265.
14. Nistal M, Paniagua R, Picazo ML i wsp. Granular changes in vascular leiomyosarcoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1980; 386: 239-248.
15. Ross JS, Del Rosario A, Bui HX i wsp. Primary hepatic leiomyosarcoma in a child with the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*, 1992; 23: 69-72.
16. Somers GR, Tesoriero AA, Hartland E i wsp. Multiple leiomyosarcomas of both donor and recipient origin arising in a heart-lung transplant patient. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 1423-1428.
17. Chadwick EG, Connor EJ, Hanson IC i wsp. Tumors of smooth-muscle origin in HIV-infected children. *Jama*, 1990; 263: 3182-3184.
18. McClain KL, Leach CT, Jenson HB i wsp. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in children with AIDS. *N Engl J Med*, 1995; 332: 12-18.
19. van Hoesen KH, Factor SM, Kress Y i wsp. Visceral myogenic tumors. A manifestation of HIV infection in children. *Am J Surg Pathol*, 1993; 17: 1176-1181.

Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

Cytogenetyka i genetyka molekularna

Kariotypy mięśniakomięsaków gładkokomórkowych cechują się poliploidią, złożonością chromosomowych aberracji liczbowych i strukturalnych oraz brakiem specyficznych zmian chromosomowych [1] (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>). Badania przy użyciu mikromacierzy CGH wykazały często utraty regionów chromosomowych 3p21-23, 8p21-pter, 10q21.3 (ok. 75% guzów) i 13q14.2-14.3 (ok. 75% guzów) oraz nabycia regionu 1q21-31, 5p oraz 17q21 [2,3]. Utrata regionu 13q14.2-14.3 związana jest z częstym unieczynnieniem genu supresorowego *RBI*, co uodwadnia jego rolę w progresji złośliwej leiomyosarcoma. Produkt białkowy genu *RBI* jest odpowiedzialny za regulację procesów transkrypcji genów, których produkty są włączone w procesy regulacji cyklu komórkowego. Obserwuje się również powtarzalne i częste amplifikacje (powielenie kopii) regionu 17p13.1-p11.2 [2,4]. Badania profilu ekspresji genomowej przy użyciu mikromacierzy cDNA ujawniły nadekspresję genów *AURKB*, *SREBF1* i *MFAP4* zmapowanych w tym obszarze. Ich znaczenie dla biologii nowotworu nie jest jeszcze znane. Należy sądzić, że złożoność aberracji chromosomowych występujących w komórkach leiomyosarcoma wiąże się z procesem progresji nowotworowej, gdyż występują one masowo w guzach zaawansowanych histologicznie i klinicznie.

Piśmiennictwo

1. Sandberg AA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005; 16:1-19.
2. Otano-Joos M, Mechtersheimer G, Ohl S, Wilgenbus KK, Scheurlen W, Lehnert T, Willeke F, Otto HF, Lichter P, Joos S. Detection of chromosomal imbalances in leiomyosarcoma by comparative genomic hybridization and interphase cytogenetics. *Cytogenet Cell Genet.* 2000; 90:86-92.
3. Meza-Zepeda LA, Kresse SH, Barragan-Polania AH, Bjerkehagen B, Ohnstad HO, Namlos HM, Wang J, Kristiansen BE, Myklebost O. Array comparative genomic hybridization reveals distinct DNA copy number differences between gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 2006; 66:8984-93.
4. Baird K, Davis S, Antonescu CR, Harper UL, Walker RL, Chen Y, Glatfelter AA, Duray PH, Meltzer PS. Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res.* 2005; 65:9226-35.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Piotr Rutkowski

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma – LMS) należy do stosunkowo często występujących typów mięsaków tkanek miękkich (MTM) u osób doro-

słych, gdyż stanowi około 5-10% MTM. Ze względów rokowniczych LMS należy podzielić pod kątem lokalizacyjnym na trzy grupy: LMS tkanek miękkich głęboko położonych, LMS skóry i tkanki podskórnej oraz LMS pochodzenia naczyniowego. LMS skóry i tkanki podskórnej stanowią grupę o dobrym rokowaniu ze względu na powierzchowne położenie i rzadkie tworzenie przerzutów. LMS pochodzenia naczyniowego to najrzadsza podgrupa tego typu MTM, która wywodzi się głównie z żył średniego i dużego kalibru (jak np. żyła główna dolna) i występuje najczęściej w średnim i podeszłym wieku, głównie u kobiet. Rokowanie tej podgrupy LMS jest złe, gdyż często tworzą krwiopochodne przerzuty. Najczęściej spotykane LMS dotyczą tkanek miękkich o położeniu głębokim (podpowięziowym), w szczególności przestrzeni zaotrzewnowej (gdzie stanowi około 1/4 wszystkich przypadków) oraz całkowicie odrębnej klinicznie grupy LMS macicy. Częściej dotyczą płci żeńskiej, ich objawy kliniczne są niespecyficzne. Przebieg kliniczny jest agresywny (przeżycia 5-letnie 40-50%), a podstawę terapii stanowi radykalne leczenie chirurgiczne. Doniesienia większości autorów wskazują na korzystną rolę skojarzenia leczenia chirurgicznego z radioterapią w tym typie MTM. W przypadku LMS przestrzeni zaotrzewnowej przyczyną zgonu są nie tylko przerzuty do narządów odległych, ale również powikłania miejscowego wzrostu nowotworu. Podstawowe czynniki rokownicze, podobnie jak i w innych typach MTM, obejmują: stopień złośliwości histologicznej, wielkość guza pierwotnego, radykalizm leczenia miejscowego oraz obecność przerzutów. Obecnie w leczeniu zaawansowanych LMS ocenianych jest kilka nowych leków, a wstępne wyniki skuteczności np. gemcytabiny z docetakselem czy ET-743 (trabectedyna, Yondelis®) są dość zachęcające.

Piśmiennictwo

1. Kieffer E, Alaoui M, Piette JC, Cacoub P, Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann Surg.* 2006 ; 244: 289-95.
2. Massia D, Beltramini G, Melac MM, Peticic M, Capannab R, Franchia A. Prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma of the extremities: a retrospective analysis of 42 cases. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30, 565-572.
3. Svarvar C, Böhling T, Berlin O i wsp. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer* 2006, published on-line 7 Dec 2006.
4. Weiss SW, Goldblum JR. Leiomyosarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Harcourt; 2001: 727-748.