

Patomorfologia mięsaków

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Otrzymano 09.11.2017

Zaakceptowano 28.12.2017

Madej J. A.

Pathomorphology of the sarcomas

Summary

Sarcomas (*sarcomata* – *sa*) are neoplasms that have a mesenchymal origin or are differentiating in that direction. Their growth is chaotic and progressive: the cells divide constantly in time and tumor space. They can be caused by viruses, chemical compounds, physical factors or even autoimmune reactions. They result from a disruption in a balance between protooncogenes and suppressor genes. This can be an effect of the accumulation of mutation within those genes, often with the participation of viruses that can modify the cell's genetic information. The changes in genes are transmitted from one generation of cells to subsequent ones and are irreparable and progressive. Sarcomas are vimentin-positive, S-100-negative, LCA-negative and HMB-45-negative. They can show positive or negative reactions to keratin and EM. The frequency of sarcomas as compared to cancers is like 1 : 50 and so they constitute approximately 1% of malignant neoplasms in humans. In animals this ratio is reversed: sarcomas (except in the mammary gland and skin) are far more common than carcinomas.

Sarcomas tumors are accompanied by various disturbances in circulation, regressive changes (degeneration, necrosis) and inflammation, including immune reactions or a response to bacterial or fungal co-infection. Sarcomas, similarly to cancers, show neoplastic cannibalism; i.e. an ability of one cell to absorb another cell. Moreover, they are less mature than mother and can show histoformative features. They also manifest a wide range of malignancy features. Because of their localization in deeply lying tissues, the diagnosis is often delayed and the clinical prognosis is poor.

Keywords: sarcomas, differentiation directions, changes in cell karyotype, aetiology, patho-morphology

Kierunki różnicowania i etiologia

Mięsaki (*sarcomata* – *sa*) to grupa nowotworów heterogennych wywodzących się z komórek mezenchymalnych lub komórek różnicujących się w tym kierunku (29, 30). Większość mięsaków wywodzi się z tkanek miękkich (MTM – soft tissue sarcomas, np. tworzący tę nazwę alveolar soft part sarcoma – mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich), do których zalicza się takie tkanki pochodzenia mezenchymalnego, jak: tkankę łączną włóknistą, tłuszczową, mięśniową, naczynia krwionośne i maziówkę stawową oraz tkanki pochodzenia neuroektodermalnego, np. osłonki nerwowe (30, 34). I tak np. z tkanki tłuszczowej powstaje tłuszczakomięsak (*liposarcoma*), z tkanki naczyniowej – mięsak naczyniowy (*haemangiosarcoma*), z tkanki mięśniowej – mięśniakomięsak (*leiomyosarcoma vel rhabdomyosarcoma*), z resztek struny grzbietowej – miejscowo złośliwy struniak (*chordoma*, bone sarcoma), z tkanki limfatycznej – chłoniak (*lymphoma*), a z układu hematopoetycznego – białaczki (*leucaemiae*). Te dwie ostatnie grupy nowotworów stanowią

oddzielne zagadnienie i nie zostały omówione w niniejszej pracy. Z kolei złośliwe nowotwory układu nerwowego wywodzą się głównie z ektodermy cewy nerwowej (tkanki neuroektodermalnej), tj. ze spongioblastów, a komórki mikrogleju z mezodermy (10). Tak więc mięsaki określa się na podstawie ich histogenezy i dzieli na wysoko zróżnicowane, nisko zróżnicowane lub niezróżnicowane (anaplastyczne); te ostatnie nie wykazujące już cech różnicowania, najbardziej złośliwe i pleomorficzne (7). Różnicowanie nowotworów odbywa się na poziomie DNA, RNA oraz białek i znajduje odzwierciedlenie w fenotypie komórek, przy czym z reguły kierunek różnicowania jest zgodny z tkanką wyjściową nowotworu. Na przykład we włókniakomięsaku (*fibrosarcoma*) fibroblasty zatrzymują się na wczesnym etapie dojrzewania (maturation arrest) i nie produkują włókien kolagenowych, ale za to szybko dzielą się i wykazują znaczną karyotypię.

Czasem w terminologii mięsaków używa się eponimów, np. mięsak Ewinga, mięsak Kaposiego, choroba Hodgkina. Przykładem dwukierunkowego różnicowania się mięsaków jest np. *sarcoma synoviale* (mięsak

maziówkowy), różnicujący się albo w kierunku błony maziowej (elementy rzekomononuklearne), albo w kierunku włóknistym (elementy wrzecionowatokomórkowe), względnie oba elementy występują łącznie (postać mieszana) (3). Czasem mięsaki różnicują się wielokierunkowo, np. mięsaki serca, gdzie strefom lepiej zróżnicowanym towarzyszą strefy zupełnej anaplazji nowotworowej. Mięsaki określa się także jako *zygotema malignum* lub *mesenchymoma malignum* (*tumor mixtus mesenchymalis malignum*); ten ostatni składa się z kilku tkanek pochodzenia mezenchymalnego, tj. tkanki tłuszczowej, mięśni poprzecznie prążkowanych oraz tkanki włóknistej lub tkanki włóknistej, kostnej, chrzęstnej i śluzowej – np. *fibroosteochondromyxosarcoma* (30). Z kolei mięsakoraki (*carcinosarcomata*), zwane czasem guzami granicznymi – BTs (borderline case tumors), czyli carcinoma of low malignant potential, mają złośliwy komponent nabłonkowy i mezenchymalny z jednoczesną ekspresją keratynowo-wimentynową; niemniej powstają one z jednego klonu komórek, które różnicują się w dwóch kierunkach. Implikuje to stwierdzenie, że istotniejszy w onkoterapii mięsaków jest fakt kierunku różnicowania się komórek nowotworowych aniżeli ich histogeneza (29).

Kierunek różnicowania mięsaków, podobnie jak raków, ocenia się różnymi metodami, tj. w mikroskopie świetlnym, mikroskopie elektronowym, metodą immunocyto(histo)-chemiczną lub biologii molekularnej (18, 28). I tak np. obecność LCA (leukocyte common antigen – wspólny antygen leukocytarny) świadczy o różnicowaniu się komórek układu limfatycznego w kierunku rozwoju chłoniaka. Niektóre nowotwory mezenchymalne złośliwe mogą ulegać spontanicznej regresji lub dojrzewaniu, np. nerwiak zarodkowy (*neuroblastoma*) w nerwiaku zwojowego (*ganglioneuroma*), względnie proces ten spowodowany jest przez chemioterapię (30).

Mięsaki są wimentyno+, keratyno-/+ , EMA-/+ , S-100-, LCA- i HMB-45- (8). W przypadku tkanki mięśniowej markerami kierunku różnicowania komórek są: desmina, aktyna i mioglobina, histiocytów – CD68, lizozym i ACT (antycholesterolowa białka), zaś tkanki glejowej – GFAP (kwaśne białko glejowe – glial fibrillary acidic protein) i białko S-100 (6, 20, 30). Czasem spotyka się koekspresję wimentyny i keratyny, np. w mięsaku maziówki (*sarcoma synoviale*) czy mięsaku nabłonkoidalnym (*sa epithelioides*). Częstość występowania mięsaków w stosunku do raków jest jak 1 : 50. Mięsaki stanowią zatem ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i obserwuje się je głównie u ludzi starych, z wyjątkiem mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, występującego przede wszystkim u dzieci (27). Odwrotnie jest u zwierząt, gdzie mięsaki spotyka się częściej aniżeli raki, z wyjątkiem skóry i gruczołu sutkowego, ale przyczyna tego zjawiska nie jest poznana. Mięsaki szerzą się głównie drogą hematogenną, np. chrzęstniakomięsak – drogą żył, najczęściej do płuc i wątroby, rzadziej

drogą limfogenną z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych. Są jednak od tej zasady liczne odstępstwa, zwłaszcza tam, gdzie istnieją anastomozy naczyniowe między tymi układami. Np. mięsak podścieliskowy macicy (*sarcoma stromale uteri*) łatwo wrasta do naczyń limfatycznych i szczelin tkankowych i stąd jego angielska nazwa – endolymphatic stromal myosis (8). Z kolei usunięcie raka sutka wraz z węzłami chłonnymi może być powodem powstania w tej okolicy mięsaka z naczyń limfatycznych (*lymphangiomasarcoma post mastectomiam*) lub naczyniakomięsaka (*angiosarcoma*) w przynależnej kończynie, nawet w 10 lat po operacji (8). Na szczęście dla pacjenta tylko 1-10 komórek przeżywa z ogólnej puli (10^5 - 10^6), jaka wysiewana jest do krwi z guza nowotworowego.

Dla mięsaków stosuje się klasyfikację TNM (T – tumor – guz, N – noduli – węzły chłonne, M – metastases – przerzuty), z wyjątkiem nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, gdzie nie ma potrzeby oceny przerzutów do węzłów chłonnych.

Pierwszym przeszczepionym mięsakiem w historii onkologii był guz Stickerera psów (mięsak okrągłokomórkowy) dokonany przez lekarza wet. M. Nowińskiego w Petersburgu już w 1877 r., tj. nowotwór przenoszący się w sposób naturalny przez żywe komórki w akcie kopulacji tych zwierząt (20). Podobnie przenosi się tylko rak jamy ustnej u walczących ze sobą diabłów tasmańskich. W 1910 r. Peyton Rous przeszczepił wirusa samoistnego mięsaka kur poprzez przesącz bezkomórkowy na inne kury, a następnie na ssaki (myszy, szczury, chomiki), a w latach 50. L. Gross – wirusy białaczki myszy. Dokładnie poznano etiologię wirusową takich mięsaków myszy, jak: wirusa MSV/M – Harvey, wirusa MSV/M – Moloneya i wirusa MSV/K – Kristena. Mięsaki można także wywołać doświadczalnie u szczurów, podając im w iniekcji domięśniowej wysokie dawki metali ciężkich (żelaza koloidowego, kobaltu, chromu, arsenu, niklu, rtęci, ołowiu, seleniu, berylu), a także materiały chemiczne obojętne (złoto, szkło, celofan, plastik) – działające na tkanki jako czynniki fizyczne. Nowotwory te powstają również jako wynik działania takich związków chemicznych, jak: 3,4-benzopiren, 20-metylocholanren, 1,2,5,6-dwubenzeno-antracen, 1,2,4,6-dwubenzonakrydyny, beta-naftyloaminy, 4-dwumetylo-stilbenu, substancji alkilujących, związków epoksydowych, uretanów, fenoli i innych; przy czym jedne z nich pełnią funkcję inicjatora i promotora kancerogenezy (metylocholanren), tylko inicjatora (uretan) lub jedynie promotora (fenole). Informacje te są implikujące dla medycyny, ponieważ doświadczalnie wywołane mięsaki u szczurów są bardzo podobne do mięsaków człowieka (36).

Mięsaki nerek i szpiku kostnego można także wyindukować promieniowaniem rtg, emanacją radu czy koloidalnego toru (środek kontrastowy stosowany w radiologii) (36). U psów kostniakomięsaka obserwowano po dożylnym podaniu izotopów radu, plutonu,

strontu, toru, a także po zbyt długim gojeniu się złamań kości. U myszy nowotwór ten, mimo że jest wywołany spontanicznie przez wirusa, można także wyindukować poprzez napromienianie zwierząt ^{90}Sr (20). Niektóre mięsaki, np. włóknistohistiocytarne, kościopochodne, włókniakomięsaki czy naczyńniakomięsaki, mogą również rozwinąć się w okolicy poddanej napromienianiu przy okazji leczenia innych nowotworów. Promienie jonizujące mają bowiem działanie mutagenne i powodują pękanie jedno- i dwuniciowego DNA z następowym złamaniem, rearanżacją i delecją chromosomów (7). W końcu należy wspomnieć, że niezależnie od czynników egzogennych istnieją mutacje spontaniczne z częstotliwością u ludzi 10^{-6} - 10^{-7} /gen/podział komórki, czyli każdy gen może ulec mutacji w $> 10^9$ przypadków w trakcie całego życia (27).

U kotów może powstać włókniakomięsak (*fibrosarcoma*), jako reakcja poszczepienna przeciwko białaczce lub wścieklicznie – FISS (feline injection site sarcoma, ISS – injection site sarcoma), z towarzyszącym mu odczynem zapalnym, złożonym z makrofagów zawierających adiuwant szczepionkowy VAS (vaccin associated sarcoma) (23). Przyjmuje się, że nowotwór powstaje w wyniku rekombinacji wirusa FLV (feline leukaemia virus) z sekwencjami *onc* komórkowego DNA. Zauważono także, że niektóre przewlekłe choroby autoimmunologiczne mogą prowadzić do miejscowej transformacji nowotworowej, np. autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) do chłoniaka tego gruczołu, a zespół złego wchłaniania (gluten-sensitive enteropathy) – do chłoniaka jelita typu T z ekspresją antygenów CD3 i CD7, amplifikacją genomu w obszarze 9q33-34 lub delecją 16q 12.1 oraz dodatkowymi fragmentami chromosomów 1q i 5q (27). W pierwszym przypadku uważa się, że przyczyną jest autoagresja immunizacyjna, czyli „nadmiar odporności”, paradoksalnie odpowiedzialny za indukcję chłoniaka strefy brzeżnej tarczycy – *MALT-oma* typu B (29).

Należy także dodać, że źródłem dodatkowych rozrostów nowotworowych mezenchymalnych, oprócz istniejącego już nowotworu nabłonkowego, np. raka skóry, są komórki obecne w jego ECM (extracellular matrix – istocie międzykomórkowej), transformujące spontanicznie, względnie podlegające stymulacji przez ten guz, na drodze „sygnałów” międzykomórkowych, np. poprzez białko Shh (hedgehog) (11, 14). Dochodzi wówczas do wiązania glikoprotein obecnych w ECM, np. fibronektyny czy lamininy z integrynami powierzchni komórek. Podobnie komórki nacieku zapalnego, często towarzyszące rakom, mogą zachować się dwojako, tj. albo ograniczają rozplętnięcie nowotworu (część) lub odwrotnie, są źródłem proliferacji i indukcji drugiego typu nowotworu o charakterze mezenchymalnym (11). Zalicza się tu np. nowotwory stromalne przewodu pokarmowego – GIST (gastrointestinal stromal tumors) wywodzące się z prawdopodobnie z komórek śródmięszkowych Cajala.

Zmiany kariotypu komórkowego

Istotną rolę w kancerogenezie odgrywają predyspozycje genetyczne silne oraz predyspozycje słabe, zwane polimorfizmem genowym, na który składają się geny detoksykacyjne i geny mutatorowe (26). Zmiany w tych genach mogą się sumować, przy czym wrażliwość na substancje onkogenne jest związana z indywidualnym podłożem genetycznym. Zmiany kariotypowe w mięsakiach uważane są za bardzo swoiste i pierwotne w transformacji nowotworowej. Należą tu zmiany strukturalne (translokacje, delecje, inwersje, addycje, duplikacje), zmiany liczbowe chromosomów oraz strukturalne i liczbowe występujące jednocześnie. Przykładem jest mięsak jasnokomórkowy, tłuszczakomięsak śluzowy czy mięsak Ewinga (tab. 1). Ten ostatni jest także przykładem obecności dodatkowej aberracji w kariotypie, a mianowicie nadliczbowego chromosomu 8 pary (1). Mimo tych faktów uważa się, że zmiany kariotypowe nie są tak istotne, jak obecność aberracji chromosomalnych typu pęknięć oraz zawarte w nich geny (29). Np. komórki nowotworowe mięsaka Stickera psów mają 59 chromosomów (17 metacentrycznych i 42 akrocentryczne w 53% komórek nowotworowych) lub 58 – 35% komórek, czyli mniej niż komórki prawidłowe (78 chromosomów), a ponadto w okolicy protoonkogenu *c-myc* wstawiony jest ruchomy element genetyczny LINE-1. Utratę chromosomów obserwuje się także w guzach pochodzenia neuroendokrynowego (z 92 na 70-80). Ponadto w mięsakiach, podobnie jak w rakach, obserwuje się zmutowane geny TP53 i RB1, które mają w komórkach prawidłowych zapobiegać nowotworzeniu. Powodem onkogenezy może być także poliubikwitynacja nadmiaru białek supresorowych w proliferacji komórkowej, np. białka TP53 (P53) (21). Stąd wniosek, że mimo, iż produkty genowe w komórce mogą się różnić na poziomie biochemicznym stężeniem lub czasem trwania (zmiany fenotypowe), to jednak różnice obserwowane na poziomie genetycznym są zdecydowanie wyraźniejsze i ważniejsze.

Mięsaki, podobnie jak raki, wykazują dużą aktywność telomerazy, chociaż nowotwory te mogą rozwinąć się, np. glejaki (w 25% przypadków), przy braku tego enzymu (4, 31). „Unieśmiertelnia” on komórki nowotworowe, nie skrącając po każdej duplikacji DNA telomerów, czyli powtarzalnych sekwencji nietranskrybowanego DNA – TTGGG, położonych na końcach chromosomów. Markerem nieśmiertelności jest także mortalina, czyli białko szoku (stresu) termicznego HSPs70 (mthsp 70/PBP74/GR/75) o zdolności hamowania białka TP53, co ma np. miejsce we włókniakomięśaku pęcherza moczowego u ludzi (27).

Błona cytoplazmatyczna komórek nowotworów złośliwych ma większy ładunek ujemny od błony komórek prawidłowych, ponieważ zawiera więcej kwasu sialowego, a mniej jonów Ca^{++} , co powoduje, że komórki te wykazują mniejszą adhezję. Dodatkowo

Tab. 1. Zmiany kariotypowe, immunofenotypowe, biomarkery nowotworowe oraz produkcja substancji biologicznych w komórkach wybranych typów mięsaków

Typ nowotworu	Zmiany kariotypu	Immunofenotyp/biomarkery nowotworowe	Produkcja substancji biologicznych
Mięsak Ewinga – <i>sa Ewingi</i> /PNET – peripheral primitive neuroectodermal tumor – obwodowy niedojrzały guz neuroektodermalny	translokacja (11;22)(q24;q12), gen fuzyjny FLI-1 chromosom 11 11q24- EWS (chromosom 12) 22q12 i ERG (chromosom 21)- nadekspresja c-myc, ekspresja antygenu CD99 (p30/32 ^{MIC2}) charakterystyczna dla tkanki nerwowej, czyli extra osseous sarcoma (soft tissue Ewing's sarcoma), dodatkowy chromosom 8 pary (aberracja wtórna)		produkcja glikogenu, tkanki kostnej w szpiku kostnym (ale bez osteoidu)
Mięsak jasnokomórkowy (<i>sa clarocellulare</i>)	mutacja i amplifikacja CDK4 (kinazy cynko zależnej), mutacja mos (kinazy serynowo/tyrozynowej), translokacja t(12;22)(q13;q12)		
Kostniakomięsak (<i>osteosarcoma</i>)*	onkoproteina PDGF, nadekspresja sis, mutacja genu RB1 i TP53, nadekspresja genu MDM2 (białko MDM2 hamuje gen TP53), utrata heterozygotyczności w 3p (prawdopodobnie zlokalizowany jest tu gen supresorowy nowotworu), 13q, 17q, 18q		
Tłuszczakomięsak (<i>liposarcoma</i>)** oraz tłuszczakomięsak śluzowy (<i>liposarcoma myxoides</i>)	mutacja genu <i>TP53</i> , translokacje chromosomalne t(12;16)(q13;p11) obejmujące czynniki transkrypcyjne dotyczące adipocytów		
Włókniakomięsak wrodzony i dziecienny (<i>fibrosarcoma congenitum et infantum</i>)***	aberracje chromosomów +8, +11, +17 i/lub +20, diploidalna zawartość DNA	ekspresja wimentyny, czasem receptora estrogenowego, brak białka S-100, desminy, mioglobiny, czynnika VIII	
Złośliwy włókniak histiocytarny (<i>fibrohistiocytoma malignum</i>)	mutacja H-ras (kinazy tyrozynowej – białka wiążącego GTP), zaburzenia genu <i>TP53</i>		
Mięsak histiocytarny (<i>sa histiocyticum</i>) oraz mięsak z komórek dendrytycznych (follicular dendritic cell sarcoma/tumor)		ekspresja białka S-100, HLA-DR, CD1, CD68, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD3, CD43, CD45RD, CD4, LCA	fosfataza alkaliczna typu łożyskowego (PLAP)
Mięsak prążkowanokomórkowy (<i>rhabdomyosarcoma</i> – RMS)	mutacja H-ras, translokacje chromosomalne i aberracje cytogenetyczne t(2;13)(q35;q14) z powstaniem genów dyfuzyjnych PAX3-FKHR (aktywatora transkrypcji) i PAX7-FKHR, t(1;13)(p36;q14), amplifikacja N-myc, LOH (utrata heterozygotyczności dla locus na chromosomie 11p)	desmina, aktyna mięśniowa, wimentyna, mioglobina, obecność białkowego produktu genu regulatorowego MyoD1	
Mięsak gładkokomórkowy (<i>leiomyosarcoma</i>)	mutacja H-ras, zaburzenia genu TP53		
Złośliwy guz rabdoidalny mięśni (<i>tumor malignus rhabdoidalis</i>)		keratyno- i wimentyno+, EMA+, brak ekspresji: białka S-100, GFAP, desminy, mioglobiny, neurofilamentów	
PNET	translokacja t(11;22)(q24;q12), gen fuzyjny EWS (ekson 6 i 7), minipary (brak)	CD99+	
Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego z komórek Cajala (GIST – gastrointestinal stromal tumor)	ekspresja receptorów kinazy tyrozynowej (KIT), jako produkt protoonkogenu c-kit (< 90% przypadków), nadekspresja antygenu CD117 (białka KIT), jako wynik mutacji genu KITC		
Nabłoniak mięśniowy ślinianki (<i>mioepithelioma</i>)		białko S-100, aktywność aktyny mięśni gładkich i wimentyny, GFAP, czasem cytokeratyny	
Endometrialny mięsak macicy stromalny (endometrial low or high grade stromal sarcoma)		CD10+, ER i PR+	
Guzy mieszane złośliwe Mullera macicy, czyli mięsakorak (<i>tumor mixtus malignus Mulleri</i>)****		ekspresja keratyny i EMA, co sugeruje, że jest on metaplastycznym rakiem	
Glejak (<i>glioma</i>)	mutacja i amplifikacja CDK4, obecność białka TP53 i chromosomu 19q, utrata chromosomu 17p i jednoczesna mutacja genu TP53, powiększenie chromosomu 7 i delecja chromosomu 16p i 15p (80% przypadków), utrata chromosomu 10p (60%), nieprawidłowości chromosomu 9p (35%), 19q i 22q oraz obecność DMS (double minutes) – 33% przypadków, delecja genu supresorowego MTS1 (80% przypadków), amplifikacja genu EGFR (receptora czynnika wzrostu – 45%)	obecność synaptofizyny, NSE, neurofilamentów, chromograniny, brak wimentyny i CD99	

Typ nowotworu	Zmiany kariotypu	Immunofenotyp/biomarkery nowotworowe	Produkcja substancji biologicznych
Glejak wielopostaciowy (<i>glioma multiforme</i>)	delecja chromosomu 17p, 22q, 13q, 9p, 19q, brak alleli na chromosomie 17 i 19		
Gwiaździak (<i>astrocytoma</i>)	onkoproteina PDGF, nadekspresja sis, amplifikacja EGFR, nadekspresja erb-B1, erb-B2, erb-B3, białko aktywujące migrację komórek nowotworowych – tenascyna, mutacja genu TP53, amplifikacja genu N-myc (powstają minipary pozachromosomowe – double minutes i regiony o zatartej strukturze (homogenous staining regions – HSR na chromosomie 2, 4, 9 i 12 oraz delecja 1p 35-36)		
Nerwiak zarodkowy (<i>neuroblastoma</i>)	brak alleli na chromosomie 17, 19 i 10		
Przyzwojak (<i>paraglioma</i>)		GFAP, białko S-100	katecholaminy (chromogranina, synaptolizyna), neurofilamenty i peptydy (bombezyna, saynaptostatyna)
Nerwiak węchowy zarodkowy (<i>esthesioneuroblastoma</i>)	trisomia 8 (nie ma translokacji 11:12)	brak CEA, EMA, białko S-100 obecne, czasem NSE	obecność synaptofizyny, neurofilamentów, chromograniny
Złośliwe nowotwory osłonek nerwowych (<i>Schwannoma malignum</i>) – malignant tumors of the peripheral nerves*****	mutacja genu MF1, którego produkt GAP jest ujemnym regulatorem genu ras		
Glejak zarodkowy (<i>glioblastoma</i>)	ekspresja kinaz receptorowych tyrozynowych (VEGFR-1, VEGF-2 – vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń na komórkach nowotworowych		
Rdzeniak (<i>medulloblastoma</i>)	mitogenne działanie białka Sonic Hedgehog (Shh) i połączenie tego ligandu z receptorem (patched) w błonie komórki, ekspresja MIB1 (przeciwciała przeciwko antygenowi Ki-67) w cyklu komórkowym		
Mięsak maziówki (<i>sa synoviale</i>)	t(x;18)(p11.2;q11.2), możliwość ektopowej ekspresji produktów SSSX1/2	typ nabłonkowy zawiera keratynę, EMA	
Nerczak zarodkowy złośliwy (guz Wilmsa) – <i>nephroblastoma</i>	delecja 11p13 związana z genem WT1 kodującym czynnik transkrypcji rozwoju nerek oraz genów, które kodują PDGF, IGF-2, zaburzenia dwu loci chromosomu 11 (11p13 i 11p15) oraz loci na chromosomach 16, 17, 19	ekspresja wimentyny, koekspresja keratyny ogniskowo, ogniskowa koekspresja desminy	

Objaśnienia: * – często obecne są elementy chrząstki mięsaka lub włókniakomięsaka; ** – w *lipoma*, który jest nowotworem nie-złośliwym, także mogą pojawić się aberracje chromosomalne, np. translokacja t(3;12)(q27-28;q13-15) czy w *lipoblastoma* – w rejonie 8q11-13. Z kolei złośliwy *liposarcoma* ma torebkę rzekomą, maskującą jego agresywny charakter, a także daje guzki satelitarne. Ponadto oba nowotwory nie tracą lipidów nawet w krańcowej kacheksji organizmu, co prawdopodobnie wynika z ich pełnej autonomii przemiany; *** – włókniak histiocytarny, mimo że jest nowotworem niezłośliwym, wykazuje fuzję genów dla łańcucha beta-PDGF (płytkowego czynnika wzrostu) i kolagen typu I alfa (COL1A1), a taka fuzja nosi miano autokrynowej pętli produkcji PDGF-beta; **** – gdy część nabłonkowa nowotworu jest łagodna, a mezenchymalna złośliwa, mówi się o *adenosarcoma* (gruczolakomięsaku); ***** – wyjątkowo przy *Schwannoma* żołądka obecne jest białko S-100

nie posiadają lub posiadają tylko nieliczne połączenia typu „gap junctions”. Utrata lub zanik połączeń międzykomórkowych spowodowana jest najczęściej brakiem ekspresji kadheryny E lub beta-kateniny, co powoduje, że komórki „uwalniają” się z guza nowotworowego. Prowadzi to do celowanej, a nie przypadkowej metastazy na zasadzie ekspresji receptora na powierzchni komórki przerzutującej do miejsca, gdzie jest odpowiedni dla niego ligand, np. receptor CXCR4 komórki raka sutka, ligand CXCL12 komórki śródbłonna naczyń szpiku kostnego (7).

Genom komórek nowotworowych jest niestabilny, ulega zmianom typu mutacji punktowej (protoonkogen ras), delecji homozygotycznej, metylacji cytozyny, amplifikacji genu (erb-B1, erb-B2 new), nadekspresji

(sis, hst-1), a także translokacji chromosomalnej (myc, n-myc, Bcl-2, abl) z powstaniem genów fuzyjnych. Te ostatnie opisano dokładnie w przewlekłej białaczce szpikowej w chromosomie Philadelphia, tj. chromosomie 22, na którym powstaje gen fuzyjny kodujący fuzyjne białko BCR ABL (break point cluster region), gdzie normalny koniec N-ABL jest zastąpiony sekwencją aminokwasów BCR⁻. Ponadto białko BCR/ABL zapobiega śmierci apoptotycznej komórek nowotworowych (7). Geny fuzyjne (tab. 1) występują także w mięsaku Ewinga (FLI-1-chromosom 11q24 – EWS (chromosom 12) 22q12 i ERG (chromosom 21) oraz w mięśniakomięsaku prążkowanokomórkowym jako gen PAX3-FKHR (aktywator transkrypcji) i PAX7-FKHR (8, 28). Ta ostanía cecha, tj. fuzyjność genów

wydaje się charakterystyczna tylko dla mięsaków. Białka fuzyjne z reguły są onkogenne i aktywując transkrypcję DNA prowadzą do szybkiej proliferacji komórek. Przykładem utraty heterozygotyczności w *locus* chromosomowym jest z kolei, obserwowane np. w sporadycznym guzie Wilsma (*nephroblastoma*), istnienie genetycznego piętnowania (genetic imprinting), a więc preferencyjna ekspresja jednego z alleli rodzicielskich, czyli allelu WT2, za brak którego odpowiedzialna jest tylko matka (31).

Wskutek mutacji genów odpowiedzialnych za proliferację powstają onkogeny, a z nich onkoproteiny, które mogą pobudzać cykl komórkowy nawet bez czynników wzrostu. Onkogeny mogą także być wmontowane do komórek gospodarza przez wirusy, ewentualnie wskutek inaktywacji białka RB1 i TP53 lub przez pobudzenie Bcl2 – uszkadzać jego białka. Do onkoprotein, produkowanych przez komórki nowotworowe, należą czynniki wzrostu działające autokrynnie np. Sis, receptory dla czynników wzrostu (ErbB, Fms), receptory dla hormonów tarczycy (ErbA), kinazy tyrozynowe (Abl, Src, Fas), kinazy serynowo-treoninowe (Raf, Mos), białka G (Ras) i czynniki transkrypcyjne (Fos, Jun, Myc, Myb, Reb) (29). Szczególną rolę w procesie onkogenezy odgrywa wadliwa funkcja białka Ras, zwłaszcza jego nadekspresja. Białko to aktywuje kaskadę fosforylacyjną, która prowadzi do pobudzenia kinazy MAP (mitogen-activated protein kinase – kinazy białkowej aktywowanej mitogenem), a to aktywizuje cały szlak sygnalizacyjny komórek, czego efektem jest m.in. ich proliferacja i różnicowanie (27). Nie wyłączenie aktywności Ras w zmutowanych komórkach skutkuje utratą aktywności GTP-azowej, stałą aktywacją białka po związaniu GTP (trójfosforanu guanozyny) i następową proliferacją komórek nowotworowych. Białko to wykryto np. w wirusie mięsaka szczurów. Czynnikiem wspierającym ten proces mogą być także defekty białek hamujących proliferację, np. utrata białka RB1 czy TP53 (anty-onkogeny), defekty genetyczne np. genu WT1 (guz Wilsma) oraz bodźce wyzwalające mutacje. Do tych ostatnich należą substancje chemiczne, czynniki fizyczne (np. promieniowanie) czy zaburzenia naprawy DNA (6, 20). Tak więc utrata aktywności anty-onkogenów, czyli sytuacja, gdy oba allele nie hamują wzrostu komórek, prowadzi do powstania złośliwego fenotypu. Natomiast onkogenom, jako genom dominującym, wystarczy jeden allel nieprawidłowo stymulujący wzrost, aby wpłynąć na fenotyp komórki, transformując ją nowotworowo (7).

Cykl komórkowy u ludzi i zwierząt może być także zmodyfikowany zarówno przez retrowirusy RNA, jak i wirusy DNA, które zawierają 1-2 wirusowych onkogenów, włączających proces onkogenezy (15). Przykładem jest wirusowy onkogen v-src (*sarcoma*), który koduje białko p60^{v-src}, będące kinazą unieczynnającą kaskadę fosforylacji innych białek cyklu komórkowego, co prowadzi do nowotworzenia. Z kolei DNA wirusa opryszczki 8 mięsaka Kaposiego

(KSHV8), kodując v-cyklinę, pobudza CDK6 zakażonych komórek, ułatwia przechodzenie ich przez punkt kontrolny R cyklu komórkowego i promuje rozwój mięsaka Kaposiego, tj. nowotworu, jaki towarzyszy zespołowi AIDS u ludzi (33, 35). Ponadto genom KSHV koduje geny homologiczne z genami, jakie regulują proliferację komórek (IL-6, chemokin, receptory dla chemokin oraz cyklinę D i BCL-2). Ponadto cykl komórkowy regulowany jest przez białko mTOR (mammalian target of rapamycin – wiązanie rapamycyny u ssaków) oraz czynnik transkrypcji NFκB (nuclear factor κB – czynnik jądrowy) i jego szlaki sygnałowe (16, 30).

Nowotworzenie może także wynikać z zaburzeń w funkcjonowaniu błonowych kompleksów cytoplazmatycznych, czyli cytochromów P450 (CYP). Np. CYP w przypadku działania aflatoksyny B₁, produkowanej przez grzyb *Aspergillus fumigatus*, dołącza do niej atom tlenu, tworząc pierścień epoksydowy, do którego powinien być dodany glutation neutralizujący toksynę. Niezwiązanie glutationu powoduje natomiast łączenie się aflatoksyny z guaniną DNA i powstają atypowe sekwencje nukleotydów tego związku, czyli mutacja. Mutacja w okolicy DNA koduje białka protoonkogenów lub białko TP53, stając się przyczyną niekontrolowanej proliferacji komórek (27). Ponadto nowotworzenie może być wspomagane przez włączenie UPR (unfolded protein response – odpowiedź nie sfałdowanych białek), czyli białek stresu RER oraz mutację PERK (kinazy), IRE1 (RNA-azy), ATF-6 (prekursora czynnika transkrypcji) i BIP/GRP78 (inaktywujące je białko), ponieważ zauważono, że ich inaktywacja hamuje ten proces (29).

Należy także wspomnieć, że istnieje możliwość tzw. przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego komórek raka – EMT (epithelial mesenchymal transition), wywodzących się z linii „mezenchymo-podobnej” (mesenchymal-like) i to zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*, dzięki pojawieniu się w nich białek typowych dla komórek mezenchymalnych (wimentyna, N-kadheryna), przy jednoczesnym braku antygenów typowych dla nabłonka (5, 32). Komórki nabłonka zmieniają wówczas swój fenotyp na typowy dla komórek mezenchymalnych, poprzez zmianę ekspresji wielu genów, np. kodujących białka cytoszkieletu oraz poprzez nabycie zdolności do migracji i inwazji tkanek. Ma to szczególne znaczenie w trakcie wędrówki komórki nowotworowej z guza do naczynia krwionośnego i z naczynia do „niszy nowotworowej”, co określa się mianem transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej i mezenchymalno-nabłonkowej (7).

Podsumowując można powiedzieć, że w mięsakach, podobnie jak i w innych nowotworach, zostaje zaburzona równowaga między proliferacją, a procesami apoptozy na korzyść tych pierwszych. Przykładem jest zmutowanie genu BCL2, co pozwala komórkom nowotworowym uniknąć śmierci apoptotycznej. Ostatnio poznano dwa nowe mechanizmy uniknięcia apoptozy,

a mianowicie wykryto utratę APAF-1 w czerniaku, blokującą mitochondrialny szlak cytochromu c oraz opisano w chłoniaku typu MALT obecność transkrypcyjnego wzmocnienia aktywności (up-regulation) inhibitorów apoptozy inaktywujących kaspazy, jako efekt translokacji t(11;18) (9). Niezależnie od tego w mięsakach występuje permanentna produkcja białek indukujących podziały komórkowe z jednoczesnym deficytem białek ją hamujących, czyli produktów genów supresorowych.

Dynamika zmian morfologicznych w mięsakach

W guzach mięsakowych obserwuje się zaburzenia w krążeniu, zmiany wsteczne, pojawienie się przewlekłej ziarniny oraz zapalenia jako odczyn obronny immunologiczny lub odpowiedź na zakażenie bakteryjne, względnie grzybicze. Czasem spotyka się erytrofagocytozę przez komórki nowotworowe, np. w mięsaku naczyniowym tarczycy, a także fagocyty obciążone hemosyderyną oraz igły cholesterolu, jako wynik uprzedniego krwotoku. Rozgraniczenie mięszu od zrębu naczyniowo-łącznotkankowego w tych nowotworach jest bardzo nieostre, czym zdecydowanie różnią się od raków (15). Mięśaki bowiem same produkują własny zrąb i nie potrzebują do tego celu obcej miejscowej tkanki, co implikuje zgodność histogenetyczną między zrębem a mięszem nowotworu i słaby lub brak odczynu zapalnego. Są także odstępstwa od tej zasady i tak wariant zapalny mięsaka włóknisto-histiocytarnego (*fibrohistiocytoma malignum inflammatorius*) utworzony jest z piankowatych histiocytoz leżących w zrębie zawierającym niewielką liczbę włókien kolagenu, ale za to obficie nacieczonych przez neutrofile i eozynofile (30). Zalicza się tu także mięśaki wywodzące się z histiocytoz (*sarcoma histiocyticum*) oraz z komórek dendrytycznych (Langerhans cell histiocytosis, Histiocytosis X-LCH) skóry i węzłów chłonnych z silnym odczynem zapalnym towarzyszącym nowotworom, utworzonym z neutrofilii, makrofagów, limfocytów, a zwłaszcza eozynofili. Te ostatnie mogą ulegać martwicy, dając obraz tzw. mikroropni eozynofilowych. Z kolei obfity naciek limfocytów towarzyszy innemu mięsakowi komórek dendrytycznych, wywodzącemu się tylko z grudek chłonnych węzłowych i pozawęzłowych (follicular dendritic cell sarcoma/tumor) (9).

Zapalenie okołogniskowe może prowadzić do bliznowacenia tkanki, ograniczając rozplam komórek nowotworowych, jak również ilość tej tkanki rośnie po radioterapii, wzmacniając otorebkowanie guza. Zrąb mięsaków jest z reguły skąpy i ograniczony tylko do sieci włóknistej. Czasem np. *fibrosarcoma* jest zupełnie lub prawie zupełnie pozbawiony włókien podścieliska, co związane jest z utratą właściwości fibroplazji przez ten nowotwór. Czasem mięśaki niszczą swoje podścielisko wraz z naczyniami krwionośnymi, co doprowadza do wylewów krwi i pogarsza odży-

wienie guza, a to z kolei powoduje zmiany wsteczne w samym nowotworze (martwicę, zwyrodnienie). Nowotwory te przypominają wówczas surowe mięso rybie lub kurze – stąd nazwa mięsaka (*sarcos* – mięso). Wyjątkowo tkanka obumarła jest pożywką dla wzrostu bakterii, prowadząc do zakażenia wtórnego, a także rozpadając się, przy współdziałaniu TNF-alfa, jest powodem autointoksykacji i kacheksji nowotworowej (8, 27). Mięśaki są nowotworami manifestującymi się pełnym zestawem cech złośliwości, ale czasem tworzą torebkę rzekomą utworzoną tylko z uciskanej tkanki okolicznej.

Zdobycie tlenu i produktów metabolicznych przez komórki nowotworów, zwłaszcza nowotworów złośliwych, odbywa się w początkowym okresie proliferacji na drodze dyfuzji, co zapewnia im warunki do wzrostu z powstaniem guza o wielkości ok. 1-2 mm. Dalsze powiększenie objętości nowotworu wymaga udziału naczyń krwionośnych, które po pewnym czasie nie nadążają za progresywnym wzrostem guza. W tej sytuacji komórki guza zaczynają wykazywać zwiększone zapotrzebowanie na glukozę i szybszą glikolizę, która staje się w tych warunkach podstawowym źródłem ATP (17). Glikoliza może przebiegać bardzo wydajnie w guzach wzrastających w warunkach niedotlenienia, ponieważ ekspresji ulega czynnik indukowany niedotlenieniem, czyli HIF-1 alfa (hypoxia-inducible factor-1-alfa). Czynnikiem ten jest odpowiedzialny za wzrost ekspresji wielu białek – enzymów glikolitycznych (heksokinaza-1 i -3, fosfofruktokinaza L., aldolaza A i C, kinaza fosfo-glicerynonianowa-1, enolaza-1, dehydrogenaza mleczanowa), jak również tzw. transporterów glukozy GLUT-1 i GLUT-3 (24, 25). Wykazano także, że nasilenie pobierania glukozy przez komórki nowotworowe koreluje dodatnio z ich agresywnością. Ponadto HIF-1 alfa stymuluje wzrost guza nowotworowego poprzez aktywację transkrypcji genu VEGF, kodującego czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF-A, B, C i D vascular endothelial growth factor) – głównego induktora procesu angiogenezy (17). Ponadto transkrypcja VEGF kontrolowana jest przez onkogen RAS i jego aktywacja zwiększa produkcję VEGF. Do związków wspomagających angiogenezę należy także czynnik wzrostu fibroblastów – bEGF (basic fibroblast growth factor), angiopoetyny (Ang 1, Ang 2) oraz metaloproteinazy (MMT). Z kolei do czynników inhibitujących angiogenezę należy trombospondyna (czynnik płytkowy 4), angiostatyna (powstająca z rozpadu plazminogenu), endostatyna (z rozpadu kolagenu typu XVIII) i wazostatyna (z rozpadu kalretikuliny) (19). Przewagę tych ostatnich nad czynnikami wpływającymi na rozwój naczyń, np. endostatynę czy lek – talidomid próbuje się wykorzystać w terapii onkologicznej. Bez procesu neowaskularyzacji wzrost guza uległby zahamowaniu, a nawet regresji. W końcu należy dodać, że HIF-1 alfa stymuluje także transkrypcję genu IG2 kodującego

insulinopodobny czynnik wzrostu 2 (IGF2 – insulin-like growth factor 2), który ułatwia przeżycie komórek nowotworowych, także w środowisku o ubogiej zawartości tlenu (25).

Na przykład w badaniach własnych obserwowano ekspresję HIF-1 alfa w 100% mięsaków gruczołu sutkowego u suk, dodatnio skorelowaną ze stopniem złośliwości guza G – grading ($r = 0,44$, $p < 0,004$ w teście korelacji Spearmana) oraz antygenem proliferacji Ki-67 ($r = 0,42$, $p = 0,007$). Towarzyszyła temu wysoka, dodatnia korelacja między ekspresją białka HIF-1 alfa a ilością (gęstością) naczyń krwionośnych w guzie, wyznakowanych przy pomocy czynnika von Willebranda ($r = 0,52$ przy $p < 0,001$) (13). Można zatem przyjąć, że wysoka ekspresja HIF-1 alfa w komórkach mięsakowych, będąca wyrazem ich adaptacji do panujących w guzie warunków hipoksji, może stanowić użyteczny marker pozwalający na wyselekcjonowanie pacjentów o gorszym rokowaniu, dla których standardowa terapia jest niewystarczająca. Ponadto zauważono, że biologiczna rola tego białka w nowotworach ludzi i psów jest zbliżona, co potwierdza przydatność modelu zwierzęcego w badaniach nad progresją nowotworową u człowieka (13).

Mięsakomięśniak poprzecznie prążkowany (*rhabdomyosarcoma* – RMS) występuje w czterech typach, tj. jako *rh. embryonale*, *rh. botryoides* (groniasty), *rh. alveolare* (pęcherzykowy) oraz *rh. pleomorphicum* (wielopostaciowy). Co ciekawe, trzy pierwsze typy mogą pojawiać się w miejscach, gdzie brak jest poprzecznego prążkowania, natomiast *rh. pleomorphicum s. adultorum* (dorosłych) często zawiera w swym utkaniu torbiele rzekome, jako wynik zejścia ognisk martwicy i dużych wylewów krwi, a także może być skomponowany z tłuszczakiem, śluzakiem lub chrząstkiakomięsakiem. Nowotwór ten tworzy także tzw. warstwę kambialną (jak w pniu drzewa – stąd nazwa) obecną tuż pod nabłonkiem narządów jamistych (pęcherza moczowego, jamy nosowo-gardłowej, pochwy), zbudowaną z gęsto ułożonych komórek niezróżnicowanych, z luźno leżącymi dopiero pod nimi komórkami myksomatycznymi. Istnieje także pojęcie mięsaków rzekomych (*pseudosarcomata*), obejmujące zmiany zapalne i odczynowe, utrudniające prawidłową diagnozę mięsaków właściwych. Wśród mięsaków rzekomych wyróżnia się: guzowate zapalenie powięzi (*fasciitis nodularis*), rozrostowe zapalenie mięśni (*myositis proliferativa*), tzw. kostniejące zapalenie mięśni (*myositis ossificans*) oraz zapalny guz rzekomy (*pseudotumor inflammatorius*) (8). Opisano również raki przypominające swoją budową histologiczną mięsaki, np. raka anaplastycznego tarczycy (*ca anaplasticum glandulae thyroideae*), raka sarkoidalnego nerki (*ca sarcomatoides renis*) czy raka metaplastycznego sutka (*ca metaplasticum mammae*) (8).

Nie wszystkie mięsaki dają przerzuty, np. *fibrosarcoma protuberans atque recidivans* (mięsako-włókniak guzowaty nawracający), a tylko szybkie

wznowy pooperacyjne. Podobnie zachowuje się włókniakomięsak tkanek miękkich (*fibrohistiocytoma malignum s. dermatofibrosarcoma protuberans et recidivus*). Paradoksalnie, histologicznie łagodny guz mezenchymalny olbrzymiokomórkowy kości (*tumor gigantocellularis ossis*) może dać przerzuty do płuc. Także niezłośliwy włókniakogruczolak transformuje czasem w kierunku mięsaka liściastego (*tumor phyllodes* od *phyllon* – liść), przybierając trzy formy: łagodną, o ograniczonej złośliwości lub złośliwą, jak również dając wznowy, ale o wyższym już stopniu złośliwości (2).

Istnieje także pojęcie mięsaków groniastych, tj. o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości (nowotworów granicznych), np. mięsak Kaposiego; jak również występują mięsaki o nieznannej histogenezie, np. mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma), maziówczak złośliwy i mięsak nabłonkowy (10). Wspomniany mięsak Kaposiego, rozwijający się z multipotentjalnych komórek mezenchymalnych lub z komórek śródbłonka, zachowuje się bardzo efemerycznie, a mianowicie przybiera formę epidemiczną (u chorych na AIDS), endemiczną, występującą tylko w Afryce (bardzo złośliwą dotyczącą węzłów chłonnych), klasyczną (o niskiej złośliwości – tylko u mężczyzn) oraz związaną z leczeniem immunosupresyjnym (o niskiej złośliwości – w skórze) (8, 33). Podobnie cztery postaci morfologiczne ma międzybłoniak opłucnej (*mesothelioma pleurae*), tj. postać nabłonkową, mięsakową (10-20% przypadków) – giant fibrosarcoma of the pleura, postać mieszaną i niezróżnicowaną (8). Prawdopodobnie nowotwór ten, oprócz wpływu azbestu i dymu papierosowego, indukowany jest przez wirus SV40, którego antygen T wiąże się z produktami białkowymi genów TP53 i RB1 – inaktywując je (33).

Niektóre nowotwory, np. struniak (*chordoma*), zbudowane są z dwu typów komórek jednocześnie, tj. komórek o jednorodnej kwasochłonnej cytoplazmie i tzw. komórek wodniczkowych (*cellulae physaliformes*) z licznymi wakuolami w cytoplazmie. Interesujący jest również zespół – mięsak Ewinga/PNET (peripheral primitive neuroectodermal tumor – obwodowy niedojrzały guz neuroektodermalny), w którym mięsak, jako nowotwór drobnokomórkowy kości, jest prawdopodobnie bardziej zróżnicowaną postacią PNET. Niezależnie od tego PNET występuje także w tkankach miękkich i ścianie klatki piersiowej u ludzi jako guz Askina (9).

Nowotwory złośliwe osłonek nerwowych (malignant tumors of the peripheral nerves, malignant peripheral nerve sheath tumour – MPNST), rozwijające się często w chorobie von Reckinghausena, zbudowane są zasadniczo z komórek Schwanna, ale mogą też być wielopostaciowe, tj. przypominają komórki nabłonka (*schwannoma malignum epithelioides*), gromadzą melaninę (*schwannoma malignum pigmentosum*), zawierają utkanie kostne, chrzęstne, nabłonek gru-

czołowy, mięśniaka prążkowanokomórkowego lub tłuszczakomięsaka (29).

Wyjątkowo komórki tkanki łącznej właściwej służą w terapii nowotworów, czego przykładem są histiocyty, które można uaktywnić poprzez osłabione prątki gruźlicy (BCG) wstrzyknięte do ściany pęcherza moczowego zaatakowanego przez komórki raka. Tak aktywowane histiocyty niszczą komórki nowotworowe, dając długotrwałą remisję (6).

Późne rozpoznanie mięsaków, ze względu na lokalizację ich w tkankach głęboko leżących powoduje, że rokowanie z reguły jest niepomyślne. Ocena złośliwości mięsaków mózgu wyłącznie na podstawie obrazu histologicznego, np. glejaków jest trudna i dlatego opiera się dodatkowo na badaniach genetycznych, np. stwierdzeniu obecności defektów onkogennych. I tak glejak o niskiej złośliwości charakteryzuje się brakiem alleli tylko w chromosomie 17, gwiaździak anaplastyczny – już w chromosomie 17 i 19, a glioblastoma (glejak niedojrzały) – w chromosomie 17, 19 i 10, a ponadto wykazuje on amplifikację EGF-R (29, 30). Z kolei migrację niektórych komórek mięsaków, np. w *astrocytoma* mózgu, aktywuje białko tenascyna, a mimo tego komórki tego nowotworu paradoksalnie przestają się dzielić, co redukuje, niestety, w istotnym stopniu, skuteczność radio- i chemioterapii. Takie zachowanie się komórek nie przeszkadza im jednocześnie w infiltracji istoty białej mózgu i progresji nowotworowej (2).

Podsumowanie

Mięsaki są najstarszą poznaną formą nowotworów w historii onkologii, gdyż kostniakomięsaki stwierdzono już u kopalnych dinozaurów, a także u mumii Inków żyjących ok. 5000 lat temu. Podobnie jak raki, rosną one chaotycznie, tzn. stopień nasilenia proliferacji jest różny w różnych miejscach guza, a także w sposób autonomiczny i progresywny. Ich komórki stale mnożą się w czasie i w przestrzeni guza nowotworowego. U myszy na przykład na progresję mięsaków mają wpływ: doświadczalna tymektomia neonatalna, podanie zwierzętom tymozyny, surowicy antylimfocytarnej, kortyzonu, cyklofosfamidu lub promieniowanie jonizujące (34). Mięsaki rozwijają się zgodnie z modelem Gompertziana, tzn. po okresie początkowego wzrostu komórek proliferujących jest faza plateau, w której liczba komórek namnożonych jest równa liczbie komórek ginących.

Mięsaki powstają w wyniku zachwiania równowagi między protoonkogenami, obecnymi w prawidłowych komórkach, a genami supresorowymi oraz wskutek akumulacji mutacji w tych genach, często przy współudziale wirusów modyfikujących informację genetyczną zawartą w komórce. Bierze się także pod uwagę amplifikację genów, które mają ciała chromatynowe (double minute), gromadzące amplifikowany DNA (7, 20). Przykładem charakterystycznej powtarzalnej aberracji dla wielu mięsaków jest translokacja chro-

mosomalna. Tak więc zmiany kariotypowe dominują w komórce nad innymi zmianami, co jest powodem intensywnego mnożenia się komórek nowotworowych, ale nie ich pracy, dlatego porównuje się je do roli trutni w ulu. Zmiany aparatu genetycznego komórek nowotworowych przekazywane z pokolenia na pokolenie, są nieodwracalne i postępujące, a to można z kolei odnieść do reakcji łańcuchowej w rozsiewalnym materiale radioaktywnym. Mięsaki określa się często terminami antropomorfizującymi, np. jako struktury aspołeczne, samolubne, opętane szaleństwem molekularnym i nie respektujące żadnych informacji płynących z centrali zarządzającej.

Mięsaki są heterologiczne, czyli charakteryzują się wyraźnym polimorfizmem komórek na poziomie molekularnym i fenotypowym, zarówno czynnościowym, jak i morfologicznym. Z reguły wyrazem ich progresji i selekcji klonalnej jest powstanie subpopulacji komórek zdolnych do szybkiego wzrostu, infiltracji i tworzenia przerzutów (7). Do głównych genów przerzutowania należą: gen SDF1 (stromal cell-derived factor 1 – czynnik komórek zrębu), gen MET (mesenchymal-epithelial transition factor), czyli protoonkogen kodujący białko c-MET, gen IAP-4 (inhibitor of apoptosis protein – inhibitor aktywatora plazminogenu), gen NE-23-H (non metastatic clone no 23-H1 – gen supresorowy przerzutów) oraz gen Klotho (cyt. 12).

Mięsakom towarzyszy zjawisko tolerancji immunologicznej, czyli „przyzwolenie” przez układ odpornościowy na rozwój nowotworowy, np. wskutek nabycia przez komórki nowotworowe zdolności do produkcji czynników immunosupresyjnych. Jedną z przyczyn tolerancji jest anergia i tak na przykład immunogeny myszy chłoniak RMA czy ELA, nie posiadający ekspresji ligandu B7 (cząsteczki kostymulującej), jest nadal tumorogenny po przeszczepieniu go myszom syngenicznym, chociaż traci tę właściwość po transfekcji B7 (7). Z kolei nieimmunogeny myszy mięsak MCA 101, po transfekcji genem B7 pozostaje tumorogenny. Tak więc warunkiem skuteczności kostymulacji limfocyty T (komórka docelowa) jest immunogenność mięsaka. Ponadto komórki nowotworowe mogą tracić zdolność prezentowania antygeny wskutek niskiej ekspresji MHC I klasy, względnie poprzez niesprawny układ przygotowania go w proteosomach (7). Należy także dodać, że im komórki są słabo- lub w ogóle nie antygenowe, tym łatwiej o przerzut, gdyż nie są one niszczone przez układ odpornościowy, czyli przerzut składa się z subpopulacji komórek „odporniejszych” na atak immunologiczny.

Mięsaki charakteryzują się także, ale w mniejszym stopniu niż raki, kanibalizmem nowotworowym, czyli pochłanianiem jednej komórki przez drugą. Komórki mięsaka niszczą komórki zdrowe organizmu, co różni je od komórek zapalnych, nie likwidujących komórek żywych, a tylko obumarłe. Komórki nowotworowe żyją dłużej aniżeli prawidłowe komórki sąsiedzkie,

ponieważ nabyły cechy, głównie genetyczne (mutacje), dające im przewagę w konkurencji z tymi komórkami. Paradoksalnie, selekcja naturalna faworyzuje komórki zmutowane, które pobudzają proliferację i możliwość ich przeżycia. Mięśaki są mniej dojrzałe niż tkanka macierzysta, np. chrząstniakomięsak jest mniej dojrzały niż chrząstniak, a ten z kolei od prawidłowej chrząstki. Wykazują istnienie lub nie tendencji histoformatywnych, np. tworzenia osteoidu czy tkanki chrzęstnej (8). Często produkują nadmiar kolagenazy i hialuronidazy, ułatwiając tym sposobem rozprzestrzenianie się nowotworu. Ponadto niektóre z nich wytwarzają: glikogen (mięsak Ewinga), fosfatę alkaliczną typu łożyskowego (PLAP) – mięsak histiocytarny, katecholaminy, peptydy i neurofilamenty (nerwiak zarodkowy), chromograniny, synaptofizyny (nerwiak węchowy zarodkowy), monoklonalną immunoglobulinę M (szpiczak mnogi kości, plazmocytoma) – tab. 1. Rozwijają się poprzez trzy etapy, tj. inicjację (nienaprawiona mutacja DNA), promocję (zmiana ekspresji genu) i progresję (zmiany kariotypowe). Mechanizm progresji mięsaków, podobnie jak i raków, opiera się na dwu podstawowych zjawiskach, tj. nabyciu zdolności do unaczynienia guza (neoangiogenezy) z powstaniem naczyń drobniejszych, mniej szczelnych, o większej przepuszczalności – EPR (enhancer vascular permeability and retention) niż naczynia prawidłowe oraz nabyciu zdolności do infiltracji tkanek i metastazy nowotworowej (18). Komórki mięsaka tracą w hodowli zdolność hamowania kontaktowego, łatwo też oddzielają się od siebie, głównie dlatego, że brak im połączeń typu „gap junctions” lub połączeń tych jest niewiele (7). Zanik połączeń zwierających, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, skutkuje tym, że komórki nowotworowe „uwalniają się” od komórek sąsiednich, a następnie wnikają do krwi, stając się krążącymi komórkami nowotworowymi CTC (circulating tumor cells) zdolnymi do odległej metastazy. Proces ten wymaga skomplikowanych zmian fenotypowych komórek, czyli transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej i mezenchymalno-nabłonkowej (5).

Następstwem mięsaków może być kacheksja nowotworowa, niedrożność narządów rurowych lub ich perforacje, krwotok po uszkodzeniu przebitego naczynia, rozpad tkanki (wtórne zakażenia, autointoksykacja), osteoliza, osteoplazja (lub oba zjawiska występujące łącznie), a także zespoły endokrynologiczne, np. mięsaki pozaotrzewnowe odpowiedzialne są za hipoglikemię, a białaczka i chłoniaki – za anemię hemolityczną. Niektóre z mięsaków, np. *liposarcoma*, mają tak specyficzną przemianę materii, że nigdy nie tracą lipidów, mimo krańcowego wychudzenia pacjenta, a mięsak Ewinga charakteryzuje się podniesieniem temperatury własnych komórek, powstaniem reakcji zapalnej i gorączką. Z reguły mięsaki wykazują dużą złośliwość histologiczną i kliniczną, są promieniooporne i często niewrażliwe na chemioterapię (22). Stąd też efekty ich leczenia są nadal niezadowalające.

Piśmiennictwo

1. De Lava E., Pardo J.: Ewing tumor: tumor biology and clinical applications. *Int. J. Surg.* 2001, 9, 7-12.
2. Domagała W., Chosia M., Urańska E.: Podstawy patologii. PZWL, Warszawa 2010.
3. Dos Santos N. R.: Molecular mechanisms underlying human synovial sarcoma development. *Genes chromosomes. Cancer* 2001, 30, 1-17.
4. Dzimira S., Madej J. A., Nowak M.: Immunohistochemiczna lokalizacja telomeryzy w chłoniakach złośliwych u psów. *Med. Weter.* 2006, 62, 215-218.
5. Gos M., Miłoszewska M.: Rola przejścia epitelialno-mezenchymalnego w progresji nowotworowej. *Post. Biochem.* 2009, 55, 121-128.
6. Hanahan D., Weiberg R. A.: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, 100, 57-67.
7. Kawiak J., Zabel M. (red.): *Seminaria z cytofizjologii*. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2012.
8. Kruś S., Skrzypek-Fakhoury E. (red.): *Patomorfologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2007.
9. Kumar V., Cotran R. S., Robbins S.: *Robbins patologia*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
10. Letsos G. D., Mauro-Cacho C. A.: Genetic and molecular abnormalities in tumors of the bone and soft tissue. *Cancer Control*. 2001, 8, 239-242.
11. Madej J. A.: Extracellular matrix in tumours as a source of additional neoplastic lesions – a review. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2014, 58, 1-9.
12. Madej J. A.: Molekularne mechanizmy metastazy nowotworowej – wybrane zagadnienia. *Med. Weter.* 2014, 70, 136-146.
13. Madej J. A., Madej J. P., Dziegiel P., Pula B., Nowak M.: Correlation between expressions of hypoxia-inducible factor (HIF-1 alpha), blood vessels density, cell proliferation, and apoptosis intensity in canine fibromas and fibrosarcomas. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2014, 58, 117-123.
14. Madej J. A., Madej J. P., Dzimira S., Nowak M.: An immunohistochemical analysis of lymphocytic infiltrations in canine skin cancers. *Pol. J. Vet. Sci.* 2017, 20, 141-147.
15. Madej J. A., Rotkiewicz T.: *Patologia ogólna zwierząt*. Wyd. UWM, Olsztyn (wyd. II) 2011.
16. Malumbres C., Barbacid M.: Cell cycle, CD4 and cancer a changing paradigm. *Nature Rev. Cancer* 2009, 9, 153-160.
17. Maxwell P. H.: The HIF pathway in cancer. *Seminars Cell Develop. Biol.* 2005, 16, 523-530.
18. Nowak M., Madej J. A., Dziegiel P.: Correlation between MCM-6 protein expression and grade of malignancy in mammary adenocarcinomas and soft tissue fibrosarcomas in dog. *In vivo* 2009, 23, 49-54.
19. Nyberg P., Salo T., Kalluri L.: Tumor microenvironment and angiogenesis. *Front Biosci.* 2008, 13, 6537-6553.
20. Pecorino L.: *Molecular biology of cancer. Mechanisms, target and therapeutics*. Oxford Univer. Press 2012.
21. Pławski A., Słomski R.: Geny supresorowe nowotworów. *Post. Biol. Kom.* 1998, sup. 10, 25, 251-259.
22. Rogala P., Rutkowski P.: Olaratumab (LartruvoR) jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2017, 3, 1-8.
23. Sapiżyński R.: Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część II. Chłoniaki u kotów – przyczyny, postaci kliniczne i rozpoznanie. *Życie Wet.* 2008, 83, 462-468.
24. Semenza G. L.: HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol. Med.* 2002, 8, 62-67.
25. Shintani K., Matsumine A., Kusuzaki K., Matsubara T., Satonaka H., Wakabayashi T., Hoki Y., Uchida A.: Expression of hypoxia-inducible factor (HIF) -1 alpha as a biomarker of outcome in soft-tissue sarcomas. *Virchow Arch.* 2006, 449, 673-681.
26. Stedlecki J. A.: *Biologia molekularna nowotworów*, [w:] Szczeklik A. (red.): *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna praktyczna*, Kraków 2011.
27. Silbernagl S., Lang F.: *Atlas patofizjologii*. MedPharm Polska, Wrocław 2011.
28. Smolle M., Leithner A., Posch F., Szekander J., Liegl-Atzwanger B., Plicher A.: MicroRNAs in different histologies of soft tissue sarcoma: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 79, 1503-1506.
29. Stevens A., Lowe J.: *Patologia*. Wyd. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2004.
30. Stachura J., Domagała W. (red.): *Patologia naczyń i choroby*. Tom I, II, III. PAU, Kraków 2003.
31. Szalata M., Słomski R.: Zakończenia chromosomów: telomery, telomeraza i białka współpracujące. *Post. Biol. Kom.* 2000, supl. 14, 27, 95-101.
32. Thiery J. P.: Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 442-454.
33. Wang J., Guo Y., Wang X., Zhao R., Wang Y.: Modulation of global SUMOylation by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and its effect on viral gene expression. *J. Med. Virol.* 2017, 89, 2020-2028.
34. Weiss S. W., Goldblum J. R.: *Soft Tissue Tumors*. Mosby, St. Louis 2001.
35. Whelen P., Scadden D. T.: New developments in the etiopathogenesis and treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Clin. Dermatol.* 2000, 18, 460-475.
36. Williams G. M.: Mechanism of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology* 2001, 116, 3-17.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-345 Wrocław; e-mail: januszmadej@up.wroc.pl