

# KLINIČNO-PATOLOŠKE ZNAČILNOSTI MALIGNIH TUMORJEV MEHKIH TKIV\*

*Rastko Golouh\*\**

**Izvleček.** Maligni tumorji mehkih tkiv (MTMT) so izredno heterogena skupina tumorjev. Razlikujejo se morfološko, pa tudi biološko. Za kirurškega patologa so trd diagnostičen oreh. Diagnostična zanesljivost je pri tej skupini tumorjev nižja kot pri drugih malignomih. Z novimi metodami v patologiji se menjajo tudi koncepti o »histogenezi« in diferenciaciji sarkomov. Ker nova spoznanja niso vedno v soglasju s starimi predstavami, povzročajo včasih tudi nekaj zmede. Ob uvajanju multimodalnega načina zdravljenja se je povečalo zanimanje za klinične in morfološke prognostične dejavnike pri bolniku s takim tumorjem. Upamo lahko, da bo študij teh korelacij prispeval k boljši kontroli MTMT.

## Uvod

Mehka tkiva so vse neepitelijska in ekstraskelena tkiva s perifernim in avtonomnim živčevjem, brez retikulohistocitnega sistema, glije ter opornih tkiv visceralnih in parenhimskih organov (1). Maligni tumorji mehkih tkiv (MTMT) so sarkomi teh tkiv. Sarkomi visceralnih organov (prebavil, maternice) in parenhimskih organov (jeter) po opredelitvi sicer ne sodijo v to skupino, čeprav imajo podobne morfološke značilnosti.

Med mehka tkiva spadajo predvsem skeletno mišičje, maščevje in vezivno tkivo z žilami in mezogovnicami. Po klasičnih embrioloških načelih so vsa ta tkiva pri vertebratih mezodermalnega izvora. Novejše imunološke raziskave zunajceličnih fibroznih beljakovin in živalski poskusi s himerami in poskusi z ablacijo nevralnega grebena pa so omajali dosedanje dogme (2, 3). Spoznali smo, da enak ali vsaj podoben vzorec diferenciacije pri različnih tkivih še ne pomeni identične ali skupne embriogeneze. Skeletno mišičje, hrustanec in kostnina so ponekod (glava) vsaj delno derivat nevralnega grebena in ne mezoderma (2).

## Klasifikacija

Morfološka klasifikacija MTMT sloni na tradicionalni ideji histogeneze in diferenciacije. V diagnostični tumorski patologiji pomeni histogeneza proces nastajanja tumorske celice iz zrele telesne celice (gladka ali progasta mišična celica, lipocit, ipd.), diferenciacija pa stopnjo podobnosti tumorske celice z zrelo celico tkiva, iz katerega je tumor nastal. MTMT klasificiramo praviloma po diferencijskem principu. Tumor označimo po prevladujočem tipu tkiva, ki v tumorju proliferira (lipoplasti – liposarkom), vendar ob tem ne trdimo, da je nastal iz istovrstne zrele celice (lipocit). Klasifikacija take vrste je sicer dokaj

\* Ponatis iz *MEDICINSKIH RAZGLEDŌV*, dec. 1986

\*\* Prof. dr. sc. Rastko Golouh, dr. med., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

enostavna, ustvarja pa lažen vtis, da so nozološke enote dobro opredeljene. V resnici morfološko različni tumorji lahko prehajajo eden v drugega, ali pa so si kljub različni »histogenezi« povsem podobni (4).

Z uvajanjem novih tehnik (elektronska mikroskopija, imunohistokemija in genetika) in ob novih spoznanjih vse bolj dvomimo v dosedanje aksiome. Napredek ni samo tehničen, ampak tudi konceptualen. Z različnimi markerji bomo morda kmalu klasificirali malignome po tem, kaj so (fenotipska diferenciacija), namesto da bi ugibali o tem, od kod histogenetsko izhajajo (3).

MTMT so za kirurškega patologa hud diagnostični problem, saj so izredno heterogena skupina boleznih (tabela 1).

*Tabela 1. Histološka klasifikacija MTMT (4).*

---

**tumorji fibroznega tkiva**

fibrosarkom odraslih, kongenitalni in infantilni fibrosarkom, postiradiacijski fibrosarkom, brazgotinski fibrosarkom;

**fibrohistiocitni tumorji**

intermediarni: protuberantni dermatofibrosarkom, Bednarjev tumor.

maligni: maligni fibrozni histiocitom/storiformni-pleomorfni, miksoidni, gigantocelični (maligni gigantocelični tumor mehkih tkiv), vnetni (maligni ksantogranulom, ksantosarkom), angiomatoidni;

**tumorji maščevja**

liposarkom: pretežno dobrodiferencirani (lipomi podobni, sklerozni, vnetni), miksoidni, okroglocelični (slabo diferencirani miksoidni), pleomorfni, dediferencirani;

**tumorji mišičja**

tumorji gladkega mišičja: leiomiosarkom, epiteloidni leiomiosarkom (maligni leiomioblastom), tumorji progastega mišičja: rabdomiosarkom, pretežno embrionalni (z botrioidnim), alveolarni, pleomorfni, mešani »ektomezehimom« (rabdomiosarkom z gangliocitno diferenciacijo);

**tumorji žilja**

intermediarni: hemangioendotelom (epiteloidni),

maligni: hemangiosarkom, kaposijev sarkom, maligni endovaskularni papilarni angioendotelom, proliferativna (sistemska) angioendoteliomatoza, maligni glomusni tumor, maligni hemangiopericitom;.

**tumorji megovnic**

limfangiosarkom, postmastektomijski limfangiosarkom;

**tumorji sinovijskega tkiva**

sinovijski sarkom, pretežno bifazni (fibrozni ali epitelijski, monofazni (fibrozni ali epitelijski), maligni gigantocelični tumor kitne ovojnice;

**tumorji mezotelija**

difuzni in lokalizirani mezotelom, (pretežno epitelijski, fibrozni bifazni);

**tumorji perifernih živcev**

maligni schwannom

z rabdomioblastno diferenciacijo (maligni Tritonov tumor), glandularni, epiteloidni, maligni pigmentirani nevroektodermalni tumor otroštva (»retinal anlage« tumor), periferni tumor primitivnih nevroektodermalnih tkiv (maligni nevroepitelom, periferni nevroblastom),

olfaktorni nevroepitelom;

---

---

**tumorji avtonomnih ganglijev**

nevroblastom, ganglionevroblastom, maligni melanocitni schwannom;

**tumorji paraganglijskih struktur**

maligni paragangliom;

**tumorji hrustanca in kostnega tkiva**

ekstraskeletni hondrosarkom

dobro diferencirani, miksoidni (hordoidni sarkom) mezenhimski, ekstraskeletni osteosarkom;

**tumorji pluripotentnega mezenhima**

maligni mezenhimom;

**tumorji nejasne histogeneze**

maligni granularnocelični tumor, alveolarni sarkom mehkih tkiv, epiteloidni sarkom, svetlocelični sarkom kit in aponevroz, ekstraskeletni Ewingov sarkom;

**neklasificirani maligni tumorji.**

---

MTMT variirajo morfološko, pa tudi po lokalizaciji vznika primarnega tumorja, starostni distribuciji in po biološkem obnašanju. Zaradi morfološke raznolikosti in načina rasti moramo upoštevati v diferencialni diagnozi na videz zelo podobne benigne, psevdosarkomske, proliferativne procese (nodularni fasciitis, fibromatoze, proliferativni miozitis, atipični fibrosarkom), nekatere benigne mezenhimske tumorje (vretenasto celični in pleomorfni lipom), maligne epitelijske tumorje (vretenasto celične oblike kožnega karcinoma, vretenasto-celične, sarkomatoidne karcinome ledvic ali požiralnika), in večnega »imitatorja«, maligni melanom.

Mnoga nepojasna vprašanja pri MTMT se kažejo tudi pri imenih in opredelitvah posameznih tumorjev. Poleg mnogih »histogenetsko« opredeljenih sarkomov (liposarkom, sinovijski sarkom, maligni fibrozni histiocitom /MFH/), poznamo tudi tumorje nejasnega izvora, oziroma tumorje, ki fenotipsko niso podobni zrelim somatičnim celicam (maligni granularnocelični tumor, epiteloidni sarkom, alveolarni sarkom mehkih tkiv). V takih primerih uporabimo opisno diagnostično oznako ali kar eponim (ekstraskeletni Ewingov sarkom). Primarni tumorji mehkih tkiv so lahko diferencirani v povsem drugo smer kot tkiva iz katerih zrastejo (ekstraskeletni hondrosarkom ali osteogeni sarkom).

Nekateri MTMT so tako slabo diferencirani, da so morfološke razlike pri običajnih morfoloških metodah nezadostne za zanesljivo ločevanje med različnimi boleznimi. Sem sodijo predvsem maligni drobno celični tumorji, ki so za kirurškega patologa dostikrat trd oreh (ekstraskeletni Ewingov sarkom, nediferencirani rabdomiosarkom (RMS), drobno celični tumor torakopulmonalne regije, nevroblastom). V diferencialni diagnozi moramo ob tem upoštevati praviloma še ne-Hodgkinove maligne limfome in anaplastične karcinome.

Morfološke razlike med različnimi nozološkimi enotami so včasih zabrisane zaradi izrazite produkcije stromalnih mukopolisaharidov. Značilnosti posameznih tumorjev postanejo zaradi prevladujočega miksoidnega vzorca manj očitne. Poleg nekaterih benignih tumorjev moramo v takih primerih misliti v diferen-

cialni diagnozi predvsem na miksoidni liposarkom, miksoidni MFH, embrionalni RMS, ekstraskeletni miksoidni hondrosarkom, miksofibrosarkom in hordoidni sarkom (5).

Včasih je mikroskopska slika malignoma tako neznačilna, da ga diagnosticiramo lažno negativno. Nekateri nizko maligni leiomiomom so morfološko povsem podobni klasičnim leiomiomom. Pravo naravo bolezni nam odkrije šele biološki potek (»leiomiom« s pljučnimi zasevki).

Klasifikacija MTMT je močno razčlenjena, vendar ni dokončna. Ob analizi večjih serij istovrstnih tumorjev lahko odkrijemo novo, doslej neidentificirano klinično-patološko entiteto.

Med žilnimi tumorji sta Weiss in Enzinger opisala novo enoto, vretenastocelični hemangioendoteliom, nizko malignen angiosarkom z morfološki značilnostmi kavernoznega hemangioma in Kaposijevga sarkoma (6).

Ker so MTMT morfološko in klinično tako raznoliki, mnogi med njimi pa tudi redki, je diagnostična zanesljivost patologa pri teh tumorjih praviloma nižja, kot pri drugih, bolj pogostih malignomih. Nekaj več izkušenj imajo lahko tisti patologi, ki delajo v specializiranih ustanovah. Patolog lahko da pravilno diagnozo sarkoma mehkih tkiv le, če pozna vse bistvene klinične, rentgenske in operativne podatke, po natančni makroskopski sekciji vzorca in po analizi zadostnega števila pravilno odvzetih tkivnih vzorcev. Tudi pri dobri histološki tehniki pa ostane 10–15% MTMT neopredeljenih. Problematične primere skušamo klasificirati z aplikacijo bolj kompliciranih metod (elektronska mikroskopija, imunohistokemija) in s posveti pri izvedencih. Pri obdelavi skupine neklasificiranih MTMT si lahko obetamo izdvojitev doslej neznanih tumorskih tipov s posebnimi morfološki značilnostmi, biološkim potekom in odgovorom na zdravljenje (7).

## **Makroskopske klinično-patološke značilnosti**

V zadnjem desetletju so se koncepti zdravljenja MTMT korenito spremenili. S tehničnimi izboljšavami arteriografije, radiografije skeleta in računalniške tomografije je postalo mogoče na neinvaziven način natančneje opredeliti anatomska lokalizacija lezije že pred odločitvijo o izbiri zdravljenja. Ob novih spoznanjih o rasti in lokalnem širjenju sarkomov mehkih tkiv so se spremenile tudi opredelitve kirurških posegov. Nov terminološki sistem upošteva odnos resekcijskega roba in lezije, psevdokapsule in okolnega ortotopnega tkiva. Poseg opredelimo s kirurškim robom (intralezijijski, marginalni, široki in radikalni) in z načinom operacije (lokalni, amputacija) (8). Rastne značilnosti sarkomov so posebej pomembne pri izbiri kirurškega pristopa in obsega operacije.

Mikroskopske značilnosti tumorja navadno niso diagnostično pomembne.

MTMT rastejo praviloma centrifugalno, ker niso, v nasprotju s karcinomi, v nobeni fazi progresije omejeni z bazalno membrano. Zaradi pritiska okolice se urejajo periferne tumorske celice vzporedno, zato raste tumor navidez ekspan-

zavno (pushing border). Okolno tkivo gostitelja postopno atrofira, kar še bolj prispeva k iluziji cirkumskriptnega procesa.

Periferno od kompresijske cone začne, posebej pri hitro rastočih tumorjih, proliferirati granulacijsko tkivo z izrazitim edemom in žilno proliferacijo. Nastane reaktivna cona (pseudokapsula). Tumorske celice praviloma infiltrirajo novo nastalo lupino. V okolici vzniknejo satelitne kolonije, ki dostikrat nimajo vidne zveze z matično neoplazijo. Primarni satelitni tumor postane tako multinodularen, ali pa se vozlički združijo v večjo dominantno maso. Navidezna inkapsulacija tumorja vabi kirurga k izluščenju, tak poseg pa lahko pusti mikroskopske ali makroskopske ostanke.

Pri slabo diferenciranih sarkomih najdemo včasih v okolnem tkivu izven pseudokapsule, posebej ob žilah, tumorske vozličke, ki so z mikroskopsko nespremenjenim vmesnim tkivom povsem izločeni od primarnega tumorja – skip metastaze.

Pri sarkomih, ki zrastejo v mišičnem predelu, obdanem s fascijo, ostaja tumor dolgo časa omejen na to mišično skupino. Tumorsko tkivo redko in šele kasno prodre skozi fascijo.

Iz ene v drugo anatomsko skupino proliferira tumorsko tkivo po perforantnih žilah. Nehote pospešimo širjenje s kirurškimi posegi (biopsija). Kirurški rezi in granulacijsko tkivo v kirurškem polju omogočajo tumorskim celicam lažjo migracijo in jim obenem nudijo primerne pogoje za proliferacijo.

Nasprotno pa se tisti sarkomi, ki vzniknejo v rahlem alveolarnem tkivu med anatomskimi predelki, širijo med temi predelki hitro in daleč.

Tumorsko infiltracijo iz mišičja preko avaskularnega ligamentnega sistema v sosednjo kost srečamo izredno redko. Nekoliko pogostejša je pri mišicah, ki inserirajo na kost neposredno, brez kitnega segmenta. Redka je tudi tumorska penetracija skozi ovojnico večjega živca.

Lokalni recidivi, ki nastanejo zaradi mikroskopskih ostankov tumorja po nekoreniti operaciji, so pogosti. Razvijejo se praviloma po intervalu treh mesecev. Najdemo jih lahko daleč od primarnega procesa, v interfacialnih prostorih, izven mišičnih skupin. Nastali so kot implantati v področju krvavitve. Vse tkivo, ki ga je zajel postoperativni hematoma, je zato potencialno okuženo s tumorskimi eksplantati in idealno za potencialne recidive.

MTMT zasevajo praviloma hematogeno. Oddaljeni zasevki so najpogostejši v pljučih, jetrih in kosteh. Limfogeni način diseminacije je redkejši, vendar za nekatere intitete dokaj značilen (alveolarni RMS, svetlocelični sarkom, epiteloidni sarkom, sinovijski sarkom, MFH). Pri teh boleznih je aktivno odkrivanje zasevkov v regionalnih bezgavkah pomembno za pravilno planiranje zdravljenja. Biološko pomenijo limfogeni zasevki enako slabo prognozo bolezni kot hematogeni razsoj v pljuča (9). Pri diseminiranih oblikah najdemo limfogene zasevke tudi pri drugih MTMT. Kljub temu se sarkomi, razen nekaterih oblik

RMS otrok, redko prezentirajo kot izolirana metastatska bolezen bezgavk. V diferencialni diagnozi vretenastoceličnih malignomov bezgavk mislimo zato predvsem na vretenastocelične karcinome in maligni melanom, in šele zatem na MTMT (4).

## **Starostna in anatomska distribucija**

MTMT se pojavljajo praviloma v nižjih starostnih skupinah kot karcinomi. Nekateri med njimi so pogostejši v posameznih starostnih obdobjih (tabela 2).

*Tabela 2. Starostne skupine in MTMT*

---

### **novorojenci**

fibrosarkom (infantilni tip);

### **zgodnje otroštvo**

RMS (embrionalni, botrioidni);

### **pozno otroštvo in mladostniki**

RMS (alveolarni), fibrosarkom, svetlocelični sarkom, sinovijski sarkom, epitelioidni sarkom, alveolarni »soft-part« sarkom, hemangiopericitom;

### **srednja leta**

fibrosarkom, liposarkom, leiomiosarkom, nevrogeni sarkom, MFH, Kaposijev sarkom;

### **kasna leta**

MFH, angiosarkom kože, liposarkom.

---

Vzrokov za tako starostno porazdelitev ne poznamo. Prav podatki o bolnikovi starosti pa patologu in kliniku pomembno zožijo obseg diferencialno diagnostičnih možnosti (4). Pri tem si pomagamo tudi s podatki o anatomski porazdelitvi nekaterih sarkomov (tabela 3).

*Tabela 3. Anatomska porazdelitev nekaterih MTMT*

---

### **glava in vrat**

RMS (otroci), angiosarkom (odrasli);

### **stegno**

MFH, liposarkom, sinovijski sarkom, RMS (odrasli);

### **retroperitonej in mezenterij**

liposarkom, MFH;

### **distalni segmenti spodnje okončine**

sinovijski sarkom, svetlocelični sarkom, Kaposijev sarkom;

### **distalni segmenti zgornje okončine**

epitelioidni sarkom;

### **genitourinarni predel**

rabdomiosarkom (otroci), leiomiosarkom (odrasli).

---

Pri malignem tumorju paranazalnih sinusov triletnega otroka bomo zato že brez biopsije upravičeno pomislili na rabdomiosarkom in obenem z veliko gotovostjo izključili liposarkom. Ker se starostno in anatomsko opredeljene skupine MTMT prekrivajo in ker posamezni sarkomi anatomsko ali starostno niso povsem specifični, lahko uporabimo take podatke le za orientacijo. V enaki meri lahko upoštevamo pravilo, da so tisti tumorji, ki ležijo globoko v mišičju trupa in okončin, navadno maligni. Značilne izjeme so hemangiomi, lipomi, ekstraabdominalne fibromatoze in tumorji perifernih živcev. Čeprav so vsi benigni tumorji, pa rastejo mnogokrat infiltrativno, in je tudi pri njih miekto-mija najprimernejši način zdravljenja (10).

### **Prognostično pomembne značilnosti**

Idealna klasifikacija tumorjev naj bi bila klinično in biološko veljavna ter soglasno sprejeta (11). Klasifikacija je klinično pomembna, če nam omogoči uvrstiti bolezen v nozološko enoto in z ugotavljanjem vrste morfoloških značilnosti predvideti klinični potek neoplastičnega procesa pri individualnem bolniku. Soglasno sprejeto klasifikacijo lahko uporabljamo povsod tam, kjer so zadostne tehnične in strokovne kapacitete, ne samo v izjemnih, posebej usmerjenih ustanovah.

Taka zasnova je navidez enostavna, v praksi pa se vse bolj odmika. Maligni tumorji so v resnici mnogo bolj heterogeni, kot lahko sklepamo samo iz njihove običajne makroskopske in mikroskopske podobe. Poleg znane različnosti med bolniki z enakim tipom MTMT nas ne preseneča več velika heterogenost celične populacije v tumorju individualnega bolnika (12). Že mikroskopsko opažamo včasih multifenotipsko diferenciacijo v istem tumorju (ektomezehimom, maligni mezenhimom), obenem pa so te celice v različnih fazah celičnega ciklusa, rastejo različno hitro, odzivajo različno na kemoterapijo in različno zasevajo. Variirajo tudi genetsko, imajo različne površinske receptorje, encimske in hormonske markerje ter imunske značilnosti. Ugotavljanje prognostično pomembnih značilnosti tumorskih celic je postalo, kljub sodelovanju zdravnikov različnih usmeritev in raziskovalcev različnih disciplin, vse težje.

Zamejitev bolezni (staging) je dokumentacija kliničnih in bioloških značilnosti tumorja pri individualnem bolniku. Ob razvoju imunologije, biokemije in drugih tehnik označevanja tumorskih celic, postaja kompleksnost takega sistema vse večja, saj ne obsega več samo bolnikove starosti, diagnoze, tipa, anatomske lokalizacije in razširjenosti malignoma. V praksi je tak sistem mnogokrat preveč zapleten. Bolj enostaven, vendar praktičen sistem pa je lahko preveč poenostavljen in ne more več služiti namenu, za katerega so ga oblikovali.

Med najbolj praktičnimi, reproducibilnimi in prognostično zanesljivimi sistemi je shema stadijev MTMT pa AJC (American Joint Committee for cancer staging and result reporting) (13). V zamejitev vključi sistem »tumor, node, metastasis« (TNM) in stopnjo diferenciacije (G) s tremi razredi. Pri otrocih določamo tumorski stadij enako kot pri odraslih (tabela 4, tabela 5).

*Tabela 4. Definicija TNMG sistema*

---

**stopnja (G)**

- G<sub>1</sub> – dobro diferenciran
- G<sub>2</sub> – srednje diferenciran
- G<sub>3</sub> – slabo diferenciran

**primarni tumor (T)**

- T<sub>x</sub> – ni podatkov
- T<sub>0</sub> – ni dokaznega tumorja
- T<sub>1</sub> – manjši od 5 cm
- T<sub>2</sub> – večji od 5 cm
- T<sub>3</sub> – tumor, ki makroskopsko infiltrira kost, večjo žilo ali večji živec

**limfogeni zasevki (N)**

- N<sub>x</sub> – ni podatkov
- N<sub>0</sub> – bezgavke brez mikroskopsko dokazanih zasevkov
- N<sub>1</sub> – mikroskopsko dokazani zasevki v regionalnih bezgavkah

**oddaljene metastaze (M)**

- M<sub>x</sub> – ni podatkov
  - M<sub>0</sub> – ni dokazanih oddaljenih zasevkov
  - M<sub>1</sub> – oddaljeni zasevki
- 

*Tabela 5. Klasifikacija stadijev (AJC)*

---

**stadij I**

I A:

G<sub>1</sub>T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – dobro diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez oddaljenih metastaz.

I B:

G<sub>1</sub>T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – dobro diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih limfogenih zasevkov in brez diseminacije.

**stadij II**

II A:

G<sub>2</sub>T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – srednje diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez limfogenih zasevkov in brez diseminacije.

II B:

G<sub>2</sub>T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – srednje diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez diseminacije.

**stadij III**

III A:

G<sub>3</sub>T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> – slabo diferenciran tumor, manjši od 5 cm, brez limfogenih zasevkov in brez oddaljenih metastaz.

---



---

### III B:

$G_3T_2N_0M_0$  – slabo diferenciran tumor, večji od 5 cm, brez regionalnih zasevkov in brez diseminacije.

### III C:

vsak  $GT_{1,2}N_1M_0$  – tumor, katerekoli stopnje ali velikosti (brez invazije), z regionalnimi limfogenimi zasevki in brez oddaljenih metastaz.

## stadij IV

### IV A:

vsak G,  $T_3$ , vsak N,  $M_0$ .

Tumor katerekoli stopnje, ki makroskopsko invadira kost, večjo žilo ali živec, z ali brez regionalnih limfogenih zasevkov, brez oddaljenih zasevkov.

### IV B:

vsak G, vsak T, vsak N,  $M_1$ .

Tumor katerekoli stopnje, katerekoli velikosti, z ali brez limfogenih zasevkov, z oddaljenimi metastazami.

---

Stopnjo diferenciacije določamo pri sarkomih tradicionalno po različnih histoloških parametrih. Mednje sodijo predvsem celularnost, celične anaplazije ali pleomorfizem, mitotska aktivnost (število mitoz na 10 polj velike povečave in patološke mitoze), ekspanzivna ali infiltrativna rast in nekroze.

Na težave pri določanju stopnje diferenciacije kažejo že različni sistemi ocenjevanja, saj uporabljata Hajdu in Enneking gradacijo dveh stopenj (14, 15), Russel in Costa tri (13, 16), Markede in Rydholm pa štiri (17, 18).

Ker sarkomi niso homogena skupina malignomov, zanje ni mogoče določati stopnje diferenciacije na povsem enak način. Tudi prognostični pomen histoloških parametrov ni pri vseh enak. Naravni klinični razvoj in odgovor na zdravljenje variirata pri različnih tipih MTMT. Razlike med njimi niso samo funkcija stopnje diferenciacije, kot so mnogi pričakovali. Predpogoj za napoved biološkega poteka bolezni je zato predvsem pravilna diagnoza tumorja. Šele v okviru spoznane entitete lahko predvidevamo zvezo med prognostičnimi parametri in biološkim potencialom tumorja.

Gostocelični tumorji so praviloma bolj maligni kot redkocelični  $\alpha$ -izrazitejšim matriksom. Med izjeme sodi angiosarkom, MTMT z dostikrat izrazito stromo, ki pa ima običajno slabo prognozo. Zanimivo je, da so pri angiosarkomih dojke že uspeli odkriti histološko gradacijo, ki lahko napove različen biološki potek bolezni (19).

Celična anaplazija in pleomorfizem naj bi napovedovala pri izrazitejši stopnji slabšo prognozo. V večini primerov ta odnos velja, vendar so izjeme dokaj številne. Posebej nezanosljiv je celični pleomorfizem, ki sam zase niti ni specifičen za malignen proces in je zato včasih manj pomemben za napoved prognoze. Izrazit pleomorfizem srečamo lahko pri benignem schwannomu (»ancient schwann-

noma«), filodnem tumorju dojke in pri mnogih malignih mezenhimijskih tumorjih (liposarkom, MFH, RMS, maligni schwannom, ekstraosalni osteogeni sarkom) (20). Pleomorfne celice najdemo tudi pri procesih, ki so po naravi proliferativni in so le morfološko podobni sarkomom (pseudosarkomske lezije-osiifikantni miozitis, proliferativni fasciitis in miozitis) in tudi ob zvišani mitotski aktivnosti nimajo bioloških značilnosti malignoma. Tudi pri vseh pleomorfnih sarkomih celični pleomorfizem nima enake prognostične teže. V nasprotju s pleomorfnim liposarkomom, pleomorfna slika pri MFH sama po sebi ni prognostično pomembna. Pri MFH sta prognostično najpomembnejši kategoriji lega in anatomska lokalizacija primarnega tumorja (21). Povrhnost ležeči tumorji zasevajo le v 9%, globlje ležeči pa tudi do 43%. Petletno preživetje pri tumorjih v proksimalnih delih je 28%, v distalnih delih 73%, pri retroperitonealnih pa le 14% (22). Manjši MFH zasevajo redkeje kot večji (23, 24). Pri tumorju z vnetimi infiltrati je prognoza nekoliko boljša (23), pri zgodnjem recidivu (prej kot v enem letu) ali pri nezadostnem kirurškem posegu pa slaba (24).

Nekateri sarkomi s celično anaplazijo (embrionalni in alveolarni RMS, ekstraosalni Ewingov sarkom, nevroblastom) so ne glede na značilno celično uniformnost visoko maligni tumorji.

Višja mitotska aktivnost pomeni praviloma bolj malignen tumor. Zanesljivost tega prognostičnega znaka je visoka. Število mitoz je prav tako izredno pomembno za razmejitve benignih in malignih tumorjev periferne živčne ovojnice in gladke miškulature. Pri gladko mišičnih tumorjih pa se vrednosti mitotske aktivnosti, značilne za dokaz malignega potenciala, menjajo glede na anatomsko lokalizacijo tumorja. Gladko mišični tumor s 5–10 mitozami na 10 polj velike povečave ocenimo v maternici kot tumor mejne malignosti (25), v prebavilih pomeni 1–5 mitoz pri leiomioblastomu nizko malignen sarkom (26), v mehkih tkivih pa je mišični tumor s 5–10 mitozami definitivno malignen (4). Pri frekvenci med 1 in 4 mitoze na 10 polj velike povečave je vsaj potencialno malignen, zlasti takrat, kadar je velik in nekrotičen, saj so znani gladko mišični tumorji retroperitoneja z zasevki pri eni mitozu na 10 polj velike povečave (27). Mnenja o reproducibilnosti ugotavljanja števila mitoz se med kirurškimi patologi sicer razhajajo (28, 29), kljub temu pa ostaja ta kriterij za prognoziranje agresivnosti gladko mišičnih tumorjev še vedno trdno na prvem mestu.

Tumorsko tkivo lahko vrašča v okolico pretežno ekspanzijsko ali infiltrativno. Način rasti pa pri določanju diagnoze in biološkega potenciala MTMT ne pomeni mnogo. Zaradi zgoraj opisanega načina rasti se širijo sarkomi ekspanzivno in so obdani s pseudokapsulo. Nekateri hudo maligni sarkomi so izrazito dobro omejeni, včasih multinodularni (sinovijski sarkom, epiteloidni sarkom). Prav nasprotno pa rastejo mnoge pseudosarkomske lezije izrazito infiltrativno. Kljub nizki biološki aktivnosti je ta njihova značilnost velik kirurški problem (fibromatoze).

Pri heterogeno diferenciranih tumorjih je določanje stopnje diferenciacije problematično. Dobro in slabo diferencirani predeli so v istem tumorju najpogosteje pri leiomiosarkomu, malignem schwannomu in slabo diferenciranih liposarkomih. Prognozo napovedujemo v takih primerih po ugotavljanju stopnje diferenciacije v najslabše diferenciranih arealnih (4).

Napovedovanje prognoze po histoloških kriterijih je nezanesljivo pri nekaterih MTMT nejasne »histogeneze« (maligni granularno celični tumor in alveolarni sarkom mehkih tkiv), saj je njihov biološki potek mnogo agresivnejši, kot bi lahko ocenili po relativnosti tumorskih celic in nizki mitotski aktivnosti (30, 31). Izjema je tudi infantilni fibrosarkom, ki je relativno nizko malignen tumor, vsekakor pa mnogo benignejši kot bi pričakovali pri njegovi izraziti hipercelularnosti in mitotski aktivnosti (32).

Morda je presenetljivo, da moderne raziskovalne in diagnostične tehnike (elektronska mikroskopija, imunohistokemija), ki so izredno koristne pri določanju diferenciacije MTMT, ne prispevajo mnogo k napovedovanju biološkega potenciala sarkomov (4).

Multivariantne analize prognostičnih dejavnikov pri večjih serijah bolnikov z MTMT so v zadnjem času omenjale marsikatero doslej veljavno resnico. Histološki tip sarkoma sam zase ni več tako prognostično pomemben. Tradicionalno visoko maligni sarkomi (RMS, sinovijski sarkom, nevrogeni sarkom) so v seriji 237 bolnikov, ki so jih opazovali dalj časa, histološko visoke malignostne stopnje, torej slabo diferencirani (33). Najpomembnejši samostojni dejavnik za napovedovanje preživetja je lokalna kontrola tumorja. Pri bolnikih brez lokalnega recidiva je možnost preživetja vsaj osemkrat večja, kot pri onih z recidivom (17, 33). slab prognostični znak je tudi tumorska infiltracija preko meja anatomskih predelkov, saj je v takih primerih pogostnost recidivov večja. Zanimiva in klinično pomembna pozitivna korelacija je med bolečino in preživetjem. Bolečina je klinični pokazatelj visoke agresivnosti tumorja in napoveduje pojav recidiva ali zasevkov (33, 18). V nasprotju z dosedanjim vedenjem pa novejša opazovanja niso mogla potrditi vpliva lokalizacije primarnega tumorja in njegove globine na preživetje, razen pri tumorjih stegna, ki imajo boljše prognozo kot tumorji vseh drugih lokalizacij (17).

## **Sklep**

Morfološka klasifikacija in določanje prognostičnih dejavnikov nam kljub omejitvam omogočata identifikacijo bolnikov, pri katerih z veliko verjetnostjo napovemo potek bolezni.

Vrednost klasifikacije in prognostičnih značilnosti ocenjujemo predvsem po stopnji korelacije med vrsto in tipom tumorja ter prognozo in odgovorom na zdravljenje. Klinično pomembna klasifikacija nam omogoča čim boljše napoved biologije tumorja.

Morfološki vzorci posameznih MTMT se ne menjajo bistveno. Z novimi spoznanji in z novimi načini zdravljenja pa te vzorce drugače percipiramo (34).

Nove tehnološke metode, zanesljivejše statistične analize večjih skupin bolnikov in sodelovanje z raziskovalci in s kliničnimi zdravniki pa že prispevajo k nastajanju klinično pomembnejše patologije. Patologi se učimo nov jezik – slovar je skoraj dokončan, slovnice pa še nimamo (11).

## Literatura

1. Enzinger MF, Lattes R, Torloni H. Histological typing of soft tissue tumors. International histological classification of tumors. N° 3. Geneva: World Health Organization, 1969: 13–8
2. Weston JA. The migration and differentiation of neural crest cells. *Advances in Morphology* 1970; 8: 41–114
3. Gould VE. Histogenesis and differentiation: A reevaluation of these concepts as criteria for the classification of tumors. *Hum Pathol* 1986; 17: 212–5
4. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. St. Louis: C.V. Mosby, 1983: 1–13
5. Mackenzie DH. The myxoid tumors of somatic soft tissue. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 443–58
6. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma. A low grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 521–30
7. Enterline HT. Histopathology of sarcoms. *Semin Oncol* 1981; 8: 133–55
8. Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47: 1005–22
9. Weingard DN, Rosenberg SA. Early lymphatic spread of osteogenic and soft-tissue sarcomas. *Surgery* 1978; 84: 231–40
10. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 1982; 49: 1721–33
11. Bosman F. What's in a name? Editorial. *Ultrastructural Pathology* 1986; 10: III, IV
12. Hammond G. The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986; 58: 407–13
13. Russell WD, Cohen J, Edmondson JH et al. Staging system for soft tissue sarcomas. *Semin Oncol* 1981; 8: 156–9
14. Hajdu SI. *Pathology of soft tissue tumors*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979: 43–7
15. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MD. A system for surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106–20

16. Costa J, Esley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984; 53: 530-41
17. Markhede G, Angervall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. *Cancer* 1982; 49: 1721-33
18. Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Thorngren K-G, Persson BM. Epidemiology of soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based study of the inter-relationships between clinical and morphological variables. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1984; 92: 363-74
19. Merino MJ, Carter D, Berman M. Angiosarcoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 53-60
20. Golouh R, Us-krašovec M. Differential diagnosis of the pleomorphic aspiration biopsy sample of nonepithelial lesions. *Diagnostic Cytopathology* 1985; 1: 308-16
21. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. A reaffirmation. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 773-84
22. Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma. A retrospective study of 167 cases. *Cancer* 1980; 45: 167-78
23. Weiss SW. Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 1987; 41: 2250-66
24. Bertoni F, Capanna R, Biagini R et al. Malignant fibrous histiocytoma of soft tissue. An analysis of 78 cases located and deeply seated in the extremities. *Cancer* 1985; 56: 356-67
25. Kurman RJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma. A clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 1976; 37: 1853-65
26. Knapp RH, Wick MR, Goellner JR. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract. An electronmicroscopic study. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 449-61
27. Shmookler BM, Laver DH. Retroperitoneal leiomyosarcoma. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 269-80
28. Silverberg SG. Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Hum Pathol* 1976; 7: 451-4
29. Coindre JM, Trojani M, Contesso G et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986; 58: 306-9
30. Wobbes T. Alveolar soft part sarcoma. *J Surg Oncol* 1978; 10: 201-4
31. Cadotte M. Malignant granular-cell myoblastoma. *Cancer* 1974; 33: 1417-22

32. Dehner LP, Askin FB. Tumors of fibrous tissue origin in childhood. A clinicopathologic study of cutaneous and soft tissue neoplasms in 66 children. *Cancer* 1976; 38: 888–900
33. Rydholm a, Berg NO, Gulleberg B, Persson BM, Thorngren K-G. Prognosis for soft-tissue sarcoma in the locomotor system. A retrospective population-based follow-up study of 237 patients. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1984; 92: 375–86
34. Favara BE, Galliani CA, Wakely PE. Advances in the care of the child with cancer. The importance of histologic subclassification of tumors. *Cancer* 1986; 58: 426–41