

Patomorfoza mięśniaków macicy u kobiet

Pathomorphosis of uterine myomas in women

© GINEKOLOGIA I POŁOŻNICTWO 3 (9) 2008

Artykuł poglądowy/Review article

PAWEŁ MADEJ¹, JANUSZ A. MADEJ²

¹ Katedra i Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Piotr Skatba

² Department of Pathological Anatomy, Pathophysiology, Microbiology and Forensic Veterinary Medicine,

Wrocław University of Environmental and Life Science

Kierownik:

Adres do korespondencji/Address for correspondence

Katedra i Klinika Ginekologii Endokrynologicznej, ŚUM w Katowicach

ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, Poland

tel./fax (+48) 32-252-82-21; e-mail: pmadej@interia.pl, pmadej@slam.katowice.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3200/3743

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 29

Received: 22.01.2008

Accepted: 30.03.2008

Published: 05.09.2008

Streszczenie

W pracy opisano patomorfozę mięśniaków, mięśniakomięsaków oraz nowotworów „stromalnych” macicy, ze szczególnym uwzględnieniem diagnozy różnicowej i wynikających z tego implikacji predykcyjnych i prognostycznych dla kliniki. Przedstawiono prawdopodobny mechanizm nowotworzenia w oparciu o struktury dysypatywne komórek, jak również zaproponowano wprowadzenie pojęcia strefy „dyszorycznej nowotworu”, tj. pasa granicznego między strukturą nowotworową, a tkanką morfologicznie prawidłową. Strefa ta wydaje się być bardzo ważna w przewidywaniu i rokowaniu odnośnie wznowy lub/i przerzutów nowotworowych.

Słowa kluczowe: ECM – macierz zewnątrzkomórkowa, CAM- cząsteczki adhezyjne błon komórki, mięśniaki, mięśniakomięsaki, struktury dysypatywne, strefa dyszoryczna.

Summary

Pathomorphosis of myomas, myosarcomas and of „stromal” uterine tumours was described with particular attention given to differential diagnosis and the resulting for the clinic predictive and prognostic implications. A probable mechanism of neoplasia based on dissipative structures of cells was presented and introduction of a disoric zone of a tumour, i.e., of a marginal zone between the tumour and the morphologically normal tissue was suggested. The zone seems extremely important in prediction and prognosis related to relapse and/or tumour metastases.

Key words: ECM-extracellular matrix, CAM -cell adhesion molecules, myomas, myosarcomas, dissipative structures, disoric zone.

WSTĘP

Każdy nowotwór zbudowany jest z mięszu i zrębu, z małymi wyjątkami (*hibernoma*, *chorioepithelioma*), kiedy to pozbawiony jest on podścieliska. O przynależności klasyfikacyjnej nowotworu decydują komórki mięszu, ale stan zrębu, szczególnie unaczynienie i naciek z limfocytów lub jego brak, wpływają na los komórek mięszowych [1].

Podścielisko łącznotkankowe stanowi integralny składnik utkania nowotworów i jest jednocześnie częścią tkanek organizmu, w których guz się rozwija. Zrąb zespala i odżywia guz i wspólnie z nabłonkiem nowotworu stanowi nierozrwalną całość, m.in. modelując wzrost i różnicowanie guza. Zrąb stanowi, oprócz komórek, drugi składnik tkanek i jest zbudowany z istoty międzykomórkowej (*substantia intercellularis*, czyli macierzy zewnątrzkomórkowej – ECM (extracellular matrix), która może być płynem (krew, chłonek), żelem lub/i strukturami uformowanymi, tj. włóknami. Są tu także liczne naczynia krwionośne [2].

Zrąb jest zbudowany z tkanki łącznej powstałej z mezenchymy, a ta pochodzi z mezodermy, posiada istotę podstawową, włókna i komórki (fibroblasty, mastocyty, plazmocyty i komórki napływowe, czyli limfo – i granulocyty). ECM produkowana jest przez fibroblasty lub ich odpowiedniki, np. osteoblasty, rzadziej przez mioblasty gładkie [3].

Zrąb w nowotworach nabłonkowych typu raka stanowi miejscowa tkanka łączna, skolonizowana przez nowotwór i pracująca jak „niewolnik” na potrzeby swojego właściciela. Z kolei mięsaki, czyli nowotwory mezenchymalne, same produkują własny zrąb i nie potrzebują do tego celu obcej, miejscowej tkanki. To determinuje fakt, że rakom prawie zawsze towarzyszy naciek zapalny, jako wyraz niezgodności histogenetycznej między tkanką nabłonkową i skolonizowaną miejscowo tkanką mezenchymalną, czego nie stwierdza się w przypadku mięsaków. W tych ostatnich jest większa zgodność histogenetyczna między oboma typami tkanki łącznej.

Biorąc za kryterium podziału zrąb, a nie komórki mięszu, które najczęściej są podstawą ich morfologicznej klasyfikacji, nowotwory należy podzielić na dwie grupy:

1. produkujące zrąb (nienabłonkowowce złośliwe), czyli mięsaki,
2. korzystające ze zrębu tkanki miejscowej (nabłonkowce złośliwe), czyli raki [2].

Zrąb nowotworu może być zrębem właściwym, czyli indukowanym przez nowotwór, lub składać się ze zrębu tkanki, w której nowotwór rośnie. W nowotworze niezłośliwym panuje harmonia między mięszem a podścieliskiem, natomiast w nowotworze złośliwym proces ten bywa zaburzony. Z reguły obfity zrąb towarzyszy nabłonkowcom, natomiast w nowotworach mezenchymalnych jest on skąpy i często ograniczony tylko do sieci włóknistej. Czasem tkanka nabłon-

INTRODUCTION

Every tumor consists of parenchyma and stroma, with few exceptions (*hibernoma*, *chorioepithelioma*) when the tumour is devoid of stroma. Classification of the tumour is determined by cells of parenchyma but condition of stroma, and vascular supply, infiltration with lymphocytes or its absence in particular affect the fate of parenchymal cells [1]. Thus, the connective tissue interstitium forms an integral component of tumour texture and, in parallel, represents a portion of body tissues in which the tumour develops. The stroma binds and nourishes the tumour and forms an inseparable complex with tumour epithelium, i.e. modelling tumour growth and differentiation. Apart from the cells, the stroma forms the other component of tissues and it consists of intercellular substance or extracellular matrix (ECM), which may involve a liquid (blood, lymph), gel and/or moulded elements, i.e. fibres. Numerous blood vessels are also here present [2].

Stroma is formed from connective tissue, originating from mesenchyme and this was formed from mesoderm, consists of the ground substance, fibres and cells (fibroblasts, mast cells, plasmacytes and migratory cells or lympho- and granulocytes). ECM is produced by fibroblasts or their analogues, e.g. osteoblasts, and less frequently by smooth myoblasts [3].

In epithelial tumours of carcinoma type stroma is formed by the local connective tissue, colonized by the tumour and working as „a slave” supplying needs of its owner. In turn sarcomas or mesenchymal tumours produce their own stroma by themselves and need for the purpose no foreign, local tissue. This is reflected by the fact that carcinomas almost always are accompanied by an inflammatory infiltrate, consistent with the histogenetic incompatibility between the epithelial tissue and the locally colonized mesenchymal tissue, which is not noted in cases of sarcomas. In the latter case, the two types of connective tissue exhibit with each other a more pronounced histogenetic compatibility. Therefore, taking stroma and not the usually applied for the purpose parenchymal cells as the criterion for classification, two groups of tumours should be distinguished, including:

1. tumours which produce stroma (non-epithelial malignant tumours) or sarcomas,
2. tumours which take advantage of local tissue stroma (epithelial malignant tumours), or carcinomas [2].

Tumour stroma may involve a proper stroma or stroma induced by the tumour or it may consist of tissue in which the tumour grows. In a non-malignant tumour a harmony exists between parenchyma and stroma but in malignant tumours the process may be disturbed. Rich stroma as a rule accompanies epithelial tumours while in mesenchymal tumours the stroma is scanty and frequently restricted to the capillary network only. Occasionally, epithelial tissue or tumour parenchyma stimulates stroma to proliferation and the desmoplastic

kowa, czyli miąższ nowotworu, pobudza do rozplemu zrąb i powstaje rak włóknistotwórczy, czyli desmoplastyczny (*carcinoma desmoplasticum scirrhosum s. durum s. scirrhus*).

Równoczesny rozrost zrębu i nabłonka, np. w gruczolaku, prowadzi do powstania włóknakogruczolaka (*fibroadenoma*). Czasem w zrębie nowotworu tworzy się tkanka kostna (*ca osteoplasticum*) lub gromadzi się w niej śluz (*ca gelatinosum*), który pochodzi z rozpadłych komórek w następstwie nadmiernego jego wydzielania. Podścielisko może także ulec szkliwieniu, wapnieniu, zwyrodnieniu śluzowatemu lub naczyń krwionośne rozszerzają się (*tumor teleangiectaticum s. cavernosum*). Przy rozpadzie miąższu mogą tworzyć się w zrębie drobne torbiele (*tumor cysticum*), lub leży pozakomórkowo melanina. Przy obrzęku zrąb staje się luźny, zawiera naczyniopodobne szczeliny wyłane endoteliocytami i pojedynczymi kapilarami, dzięki czemu całość obrazu przypomina tkankę o charakterze płodowym [1]. Z kolei utrata właściwości fibroplazji, np. we włókniaku mięsakowym (*fibrosarcoma*), prowadzi do powstania guza zupełnie lub prawie zupełnie pozbawionego włókien łącznotkankowych. Należy także dodać, że w ogniskach przerzutowych rozwija się zarówno miąższ, jak i zrąb, ale miąższ powstaje z komórek nowotworowych ogniska pierwotnego, natomiast zrąb ze zrębu tego narządu, w którym przerzut się rozwija. Należy pamiętać, że młody zrąb o dobrym unaczynieniu ułatwia dostęp promieniom jonizującym do tkanki nowotworowej, w przeciwieństwie do zrębu szklistego, zwapnianego, czy zbudowanego z tkanki chrzęstnej lub kostnej. Napromieniowanie prowadzi do zmian w zrębie, np. do zeszkliwienia i bliznowacenia, z zanikiem układu naczyniowego, czym tłumaczy się niepowodzenia w radioterapii w przypadku wznowy nowotworu, po przebytych wcześniej napromieniowaniach.

W zrębie nowotworów spotyka się procesy odczynowe typu rozplemu fibroblastów, szkliwienie włókien kolagenowych oraz gromadzenie się nacieków limfoidalnych i plazmocytoz [1]. Obecność nacieku komórkowego w zrębie, zwłaszcza rakach, jest wyrazem tendencji obronnych ustroju i częściej towarzyszy fibroplazji. Prowadzi to do częściowego niszczenia komórek nowotworowych (tzw. samoregulacja), ale może także ułatwiać migrację tych komórek, indukując przerzuty. Otóż antygeny nowotworowe mogą wywołać reakcję zapalną prowadzącą do obrzęku i niszczenia tkanek, co ułatwia penetrację komórek nowotworowych do przestrzeni tkankowych utworzonych przez proces zapalny. W takiej sytuacji w ECM następuje niepełne spalanie związków metabolicznych i następne gromadzenie się kwasu mlekowego i kwasów tłuszczowych, aminokwasów oraz spadek pH do ok. 6. Kumulacja tych związków prowadzi także do wzrostu ciśnienia osmotycznego, a naruszenie integralności błon komórkowych doprowadza do uwolnienia enzymów na zewnątrz, np. enzymów lizosomalnych, histamin i prostaglandyn „wypływających” do ECM [4].

carcinoma developes (carcinoma desmoplasticum scirrhosum s. durum s. scirrhus). The parallel proliferation of stroma and epithelium, e.g. in adenoma, leads to development of fibroadenoma. Occasionally, bone tissue is formed in tumour stroma (*ca osteoplasticum*) or mucus accumulates in the stroma (*ca gelatinosum*), the mucus which originates from cells destroyed due to excessive secretion of the mucus. Also the stroma may undergo hyaline, calciferous or mucoid degeneration while the blood vessels may form dilatations (*tumor teleangiectaticum s. cavernosum*). Destruction of parenchyma may be accompanied by development within the stroma of small cysts (*tumor cysticum*), or melanin accumulates between the cells. When accompanied by oedema the stroma may become loose, contains blood vessel-resembling fissures lined with endothelial cells and individual capillary vessels due to which the entire pattern mimics that of foetal type tissue [1]. A loss of fibroplastic properties, in turn, e.g. in fibrosarcoma leads to development of a tumour which completely or almost completely is devoid of fibres of connective tissue. It should also be added that in metastatic foci both parenchyma and stroma develop but the parenchyma develops from neoplastic cells of the primary focus while stroma is formed by the stroma of an organ in which the metastasis develops.

Finally, it should be recalled that the young stroma with a good blood supply facilitates access of ionizing radiation to the neoplastic tissue, in contrast to hyaline, calciferous stroma or stroma consisting of chondrous or osseous tissue. Irradiation results in stromal alteration, e.g. to hyalinisation or cicatrization with atrophy of blood vessels, which explains failures of radiotherapy in relapses of tumours which were earlier treated with radiotherapy.

In neoplastic stroma reactive processes are being encountered, including fibroblast proliferation, hyalinization of collagen fibres, accumulation of infiltrates of lymphocytes and plasmacytes [1]. Presence of cell infiltrate in the stroma, in carcinomas in particular, reflect protective tendencies of the host and used to accompany fibroplasia. It leads to partial destruction of neoplastic cells (the so called self-control), but it may facilitate migration of the cells, inducing metastases. Neoplastic antigens may induce inflammatory reaction resulting in tissue oedema and destruction, which facilitates penetration of neoplastic cells to tissue spaces opened up by the inflammatory process. In such a situation, incomplete turnover of metabolic compounds takes place in ECM with accumulation of lactic acid and fatty acids, amino acids, accompanied by a decrease in pH to around 6. Cumulation of the compounds lead also to increase in osmotic pressure while infringement of cell membrane integrity leads to release of enzymes out of the cells, e.g. of lysosomal enzymes, histamine and of prostaglandins which „leak out” to ECM [4].

ECM „współpracuje” z CAM (cell adhesion molecule – cząsteczki adhezyjne błon komórk), tj. z selektynami, kadherynami, integrynami, IgCAM i innymi, nie tylko w procesach fizjologicznych, ale także patologicznych, np. w powstawaniu nowotworów, a zwłaszcza w przerzutowaniu [3]. Proces przerzutowania komórek nowotworowych jest zjawiskiem bardzo złożonym. Brak ekspresji kadheryny E lub kateniny powoduje zanik połączeń zwierających i komórka jest „wolna”, co ułatwia jej wędrówkę do naczynia krwionośnego, a następnie poza nie do innej tkanki. Po drodze komórka pokonuje barierę ECM, błonę podstawną naczynia i komórki śródbłonna. Zadanie to ułatwiają metaloproteinazy (MMP), które rozkładają kolagen i inne białka. Z kolei integryny komórki nowotworowej umożliwiają przyczepienie się do lamininy błony podstawnej naczynia, a kolagenoza IV niszczy tę błonę [5]. Glikoproteiny błonowe np. z grupami sialyl – Lewis – x komórki nowotworowej łączą się z selektynami E komórek śródbłonna, co aktywuje integryny komórki nowotworowej tworząc silniejsze połączenia z IgCAM komórek śródbłonna. Ułatwia to przejście komórki nowotworowej do naczynia oraz poza nie [3].

ZACHOWANIE SIĘ ECM W MIĘŚNIAKACH MACICY

Do nowotworów szczególnie bogatych w ECM należą mięśniaki macicy u kobiet [6]. Wyraża się to wzrostem ilości w ECM kolagenu [7], fibronektyny, proteoglikanów i glikozaminoglikanów – GAG, co powoduje wzrost masy guza [8]. Jednocześnie należy podkreślić, że miocyty gładkie mogą syntetyzować kolagen i białka proteoglikanów dzięki szorstkiej siateczce sarkoplazmatycznej. ECM wpływa także na proliferację miocytów gładkich i ich różnicowanie, a także jest miejscem kumulacji czynników wzrostu i cytokin. Fujita [9] podaje, że mięśniaki macicy mają o 50% więcej ECM niż prawidłowe *myometrium* i stąd noszą czasem miano *fibroid*. Ta nadekspresja ECM, a zwłaszcza kolagenu, spotykana jest tylko w fazie pęcherzykowej cyklu miesięcznego [10]. Towarzyszy temu wzrost ilości GAG i proteoglikanów w mięśniakach w porównaniu z prawidłowym *myometrium*.

W mięśniakach nadekspresji ulegają mRNA dla kolagenu typu I i typu III, przy czym sam kolagen zmienia nie tylko strukturę, ale i orientację przestrzenną w porównaniu do prawidłowego mięśnia macicy i to niezależnie od rozmiaru guza nowotworowego, jak i fazy cyklu miesięcznego [11]. Prawdopodobnie zmianę struktury kolagenu powodują proteoglikany, przy czym średnica włókien kolagenu nie różni się od mięśni prawidłowych. Z kolei transfekcja miocytów mięśniaka *in vitro*, przy pomocy p53 hamowała produkcję kolagenu typu I, podczas gdy transfekcja p21 nie powodowała takich zmian [4]. Nie zauważono różnic w ilości kolagenu całkowitego i GAG między mięśniakami od homozygotycznie ujemnych kobiet i heterozygotycznych, które chorowały na zespół Ehlersa-Danlosa typu IV (EDS-IV), tj. autosomalnie dominujące zabu-

ECM “collaborates” with cell adhesion molecules (CAM), including selectins, cadherins, integrins, IgCAM and other not only in physiological processes but also in pathology, e.g. in development of tumours and, in particular, in development of metastases [3]. The process of development of metastases of neoplastic cells represents a very complex phenomenon. Lack of cadherin E or catenin expression induces atrophy of occluding junctions and the cell becomes „free” which facilitates its migration to a blood vessel and, then, to penetrate other tissues. On its way the cells transgresses ECM, basement membrane of the blood vessel and endothelial cells. The aim is facilitated by metalloproteinases (MMP), which decompose collagen and other proteins. In turn, integrins of a neoplastic cell allow it to attach to laminin of the vascular basement membrane while collagenase IV destroys the membrane [5]. Membrane glycoproteins of a neoplastic cell, with, e.g. sialyl – Lewis – x groups, bind to selectins E of endothelial cells, which activates integrins of the tumour cell forming a stronger junction with IgCAM of endothelial cells. This promotes migration of the neoplastic cells into and beyond the vascular wall [3].

ECM IN UTERINE MYOMAS

Tumours particularly rich in ECM include uterine myomas in women [6]. This is expressed by the increased content in the ECM of collagen [7], fibronectin, proteoglycans and glycosaminoglycans (GAG), which results in an increased weight of the tumour [8]. At the same time it should be stressed that smooth myocytes can synthesize collagen and proteoglycan proteins due to their rough sarcoplasmic reticulum. ECM affects also proliferation of smooth myocytes and their differentiation and represents the site of cumulation of growth factors and cytokines. Fujita [9] notes that uterine myomas contain by 50% more ECM than normal myometrium does and, therefore, they are occasionally termed fibroids. This overexpression of ECM and of collagen in particular is encountered only in the follicular phase of menstrual cycle [10]. It is accompanied by increased amounts of GAG and of proteoglycans in myomas, as compared to normal myometrium.

In myomas the overexpression includes mRNAs for collagens type I and type III, and the collagen itself changes not only its structure but also spatial orientation, as compared to normal myometrium, independently of tumour size and phase of menstrual cycle [11]. The changes collagen structure is induced probably by proteoglycans. The diameter of collagen fibres does not differ from that in normal muscles. Transfection of myoma myocytes *in vitro* using p53 inhibited production of collagen type I while no such changes were observed following transfection with p21 [4]. No differences were noted in amounts of total collagen and GAG between myomas from homozygotically negative females and heterozygotic females with Ehlers-Danlos type IV syndrome (EDS-IV), i.e. autosomal dominant-

zenie, manifestujące się spadkiem ilości kolagenu typu III w ECM [4]. Mięśniaki kobiet chorujących na ten zespół mają zmniejszoną zawartość kolagenu typu III, co jest zgodne z fenotypem choroby.

Kumulacja ECM nie wynika tylko z nadmiernej produkcji w porównaniu z jej rozpadem, ale także ze zmniejszonej jej degradacji przez MMP. Aktywność tych enzymów jest pod kontrolą ich endogennych inhibitorów, tj. TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase), wykazujących interakcję z cytokinami. Np. TGF- β 1 podwyższa TIMP – 1, a obniża poziom MMP – 1 i MMP – 3, co przeciwdziała degradacji ECM [12]. Znaczny spadek TIMP – 1 oraz wzrost mRNA dla MMP zauważono w mięśniakach poddanych leczeniu GnRH-a, w porównaniu z nowotworami nie leczonymi [13].

Ponadto Palmer i wsp. [14] stwierdzili wzrost ekspresji MM – 11, degradującej fibronektyny w mięśniakach, w porównaniu z prawidłowym *myometrium*. Podobnie zachowuje się MMP – 2 i MMP – 9 [15,16], chociaż Dou i wsp. [17] zaobserwowali, że ekspresja MMP – 1, 2, 3 i 9 jest niższa w prawidłowym mięśniu macicy aniżeli w nowotworze. Największa ekspresja miała miejsce w ciągu fazy lutealnej zdominowanej przez progesteron, chociaż wcześniejsze badania przeczą tej informacji i to zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [4]. Ponadto zauważono, że TGF – β wzmaga zdolność fibroblastów kurczenia do inkorporacji fibronektyny do ECM i podnosi ekspresję receptora dla tego białka, jak również dla kolagenu [18].

Przy stosowaniu progesteronu u ludzi komórki zrębu mięśniaka zwiększają produkcję TGF – β , który z kolei powoduje represję produkcji MMP – 3 i MMP – 7 [19]. Oba te enzymy degradują fibronektyny. TGF – β podwyższa także ekspresję kolagenu i zwiększa jego inkorporację do ECM [20].

Z ECM w obrębie macicy związane są zmiany morfologiczne, które należy wyraźnie odróżnić od zmian towarzyszących mięśniakowi. Należą tu [21]:

1. **Rozrost zrębu (*stromatosis*)**, czyli rozrost komórek mezenchymalnych multipotencjalnych o zdolności transformacji w różne postacie morfologiczne pod wpływem hormonów. W fazie estrogenowej spotyka się np. małe, wydłużone komórki o owalnym, bogatym w chromatinę jądrze. Ich nadmierny rozrost, ale bez cech atypii nosi miano *stromatosis s. hyperplasia stromalis endometrii*. Może powstać guz uciskający *myometrium* lub guz rosnący do jamy macicy (*stromatosis nodularis*), czyli endometrialny guzek stromalny (endometrial stromal nodule). Jest to guz łagodny, ale spotyka się w nim nieliczne mitozy i nieznaczna atypia.
2. **Endometrialny mięsak stromalny** (low grade endometrial stromal sarcoma) wykazujący dodatni odczyn na obecność receptorów ER i PG oraz CD 10. Aktywność mitotyczna jest niska, ale nacieka on błonę mięśniową i wnika do naczyń limfatycznych (stąd dawna nazwa *myosis stromalis endolymphatic*

ing disturbance, manifested by decreased amounts of collagen type III in ECM [4]. Myomas in women suffering from the syndrome manifest lowered content of collagen type III, consistent with the phenotype of the disease.

Cumulation of ECM results not only from its excessive production as related to its decomposition but also its less extensive degradation by MMP. Activity of the enzymes remains under control of their endogenous inhibitors, TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinase), which interact with cytokines. For example, TGF- β 1 increases the level of TIMP-1 and decreases levels of MMP-1 and MMP-3, which counteracts degradation of ECM [12]. A significantly decreased level of TIMP-1 and an increased level of mRNA for MMP were noted in myomas subjected to treatment using GnRH-a, as compared to untreated tumours [13]. Moreover, Palmer et al. [14] observed augmented expression of MM-11, which degrades fibronectin in myomas, as compared to normal myometrium. MMP-2 and MMP-9 behaves in a similar manner [15,16], although Dou et al. [17] observed lower expression of MMP-1, -2, -3 and -9 in normal myometrium as compared to myomas. The highest expression developed in the course of luteal phase, dominated by progesterone even of earlier studies denied this information both *in vivo* and *in vitro* [4]. It was also noted that TGF- β increased ability of chicken fibroblasts to incorporate fibronectin to ECM as well as augmented expression of receptor for the protein as well as for collagen [18].

Upon application of progesterone in humans stromal cells of myoma increase production of TGF- β , which in turn induces repression of MMP-3 and MMP-7 production [19]. The two enzymes degrade fibronectins. TGF- β elevates also expression of collagen and enhances its incorporation to ECM [20].

Within uterus, morphological alterations are linked to ECM which should clearly distinguish from alterations which accompany myoma. They include [21]:

1. **Proliferation of stroma (*stromatosis*)**, or proliferation of multipotential mesenchymal cells with potential for transformation to various morphological forms under effect of hormones. For example, in the oestrogen-dependent phase small, elongated cells are observed with oval cell nucleus, rich in chromatin. Their excessive proliferation accompanied by no traits of atypia is defined as *stromatosis s. hyperplasia stromalis endometrii*. A myometrium-compressing tumour may be formed or a tumour protruding to uterine cavity (*stromatosis nodularis*), i.e. an endometrial stromal nodule. It is a benign tumour and it contains few mitoses and an insignificant atypia.
2. **Endometrial stromal sarcoma** (low grade endometrial stromal sarcoma) demonstrating a positive reaction for presence of ER and PG receptors and for CD 10. Its mitotic activity is low but the tumour infiltrates myome-

ca) i szczelin tkankowych. Spotyka się w nim ok. 3 mitoz w dużym polu widzenia (DPW).

3. **Niezeróżnicowany mięsak endometrialny o dużej złośliwości** (high grade undifferentiated endometrial sarcoma), tj. zawierający powyżej 10 mitoz w DPW.
4. **Guzy o niepewnej złośliwości**, czyli o nieustalonym potencjale złośliwości (smooth muscle tumor of unknown or undetermined malignant potential – SMTUMP).
5. **Guz mezodermalny mieszany** (*tumor mixtus mesodermalis malignus s. carcinosarcoma*) wywodzący się z zawiązków nabłonkowych przewodów Mullera i tkanki łącznej, a więc posiadający elementy raka płaskonabłonkowego gruczołowego lub anaplastycznego, a także cechy nowotworów złośliwych mezenchymalnych, np. *rhabdomyo – osteo – chondrosarcoma*. Jego część mięsaka wykazuje m.in. ekspresję keratyny [21].

MIĘŚNIAK A MIĘŚNIAKOMIĘSAK GŁADKOKOMÓRKOWY MACICY

Mięśniak gładkokomórkowy macicy (*leiomyoma s. fibroid uteri*) zbudowany jest z miocytów gładkich i zawiera włókna siateczkowe, czasem także włókna kolagenowe i sprężyste, gdyż ma pewne cechy fibroblastów ze względu na wspólne pochodzenie mezenchymalne.

Można więc mówić o fibroidzie (*fibroleiomyoma*), który trudny jest do odróżnienia od włókniaka. Wywodzi się z miocytów gładkich narządu lub z niezeróżnicowanych komórek okołonaczyniowych. Nie posiada torebki łącznotkankowej, ale jest dobrze odgraniczony [1,21]. Może ulec martwicy skrzepowej, wapnieniu i zwyrodnieniu szklitemu. Martwica skrzepowa jest ostro odgraniczona od tkanki prawidłowej, z cieniami komórek i jąder, a jej obecność przemawia za występowaniem mięśniakomięsa, nawet gdy pozostałe cechy mikroskopowe są słabo wyrażone [21]. Przy braku martwicy decyduje ilość mitoz i guzy zawierające < 10 mitoz /10 DPW bez polimorfizmu komórek roją dobrze, a te mające > 10 mitoz/10 DWP bez polimorfizmu są guzami złośliwymi. Ponadto guzy o dużym polimorfizmie, z polami martwicy i małej ilości mitoz, tj. 5/10 DWP uznaje się za złośliwe.

Mięśniak, mimo że jest nowotworem niezłośliwym, zachowuje się czasem paradoksalnie, np. zawiera liczne mitozy (*leiomyoma cellularis*) i może dawać przerzuty implantacyjne do jamy otrzewnowej, ale tylko w okresie ciąży. Obraz morfologiczny przerzutu jest odwzorowaniem mięśniaka macicy lub przypomina mięśniakomięsa względnie SMTUMP [1]. Inni uważają, że nie są to przerzuty, a ogniska rozsianej metaplastji, ale pochodzące z macicy [4]. Obserwowano również wnikanie komórek nowotworowych do żył miednicy małej, węzłów chłonnych, a także płuc, średnio po 15 latach od momentu usunięcia mięśniaka z macicy [22].

trium, penetrates lymphatic vessels (which is reflected in its older name of *myosis stromalis endolymphatica*) and tissue fissures. Around 3 mitoses can be noted per high power microscope field (HPMF).

3. **Undifferentiated endometrial sarcoma of highly malignant character** (high grade undifferentiated endometrial sarcoma), manifesting over 10 mitoses per HPMF.
4. **Tumours of an equivocal malignant character** or smooth muscle tumours of unknown or undetermined malignant potential (SMTUMP).
5. **A mesodermal mixed tumour** (*tumor mixtus mesodermalis malignus s. carcinosarcoma*) originating from epithelial primordia of Muller ducts and of connective tissue and, thus, containing elements of planocellular adenocarcinoma or anaplastic carcinoma as well as traits of malignant mesenchymal tumours, such as, e.g., *rhabdomyo – osteo – chondrosarcoma*. Its sarcomatous portion manifests expression of, i.a., keratin [21].

MYOMA AND LEIOMYOSARCOMA OF UTERUS

Uterine leiomyoma (*leiomyoma s. fibroid uteri*) consists of smooth myocytes and contains reticular fibres, occasionally also collagen and elastic fibres, manifesting certain traits of fibroblasts due to their common mesenchymatic origin. Therefore, one can define it as a fibroid (*fibroleiomyoma*), which is difficult to distinguish from fibroma. It originates from smooth myocytes of the organ or from undifferentiated perivascular cells. It contains no capsule of connective tissue but it remains well demarcated [1,21]. It may undergo coagulative necrosis, calcification and hyaline degeneration. Coagulative necrosis remains well demarcated from the normal tissue, it contains shadows of cells and cell nuclei and its presence speaks in favour of myosarcoma manifestation even if the remaining microscope traits are poorly expressed [21]. In absence of necrosis the number of mitoses is critical for the diagnosis and tumours containing < 10 mitoses /10 HPMF with no cell polymorphism carry good prognosis while tumours containing > 10 mitoses/10 HPMF with no polymorphism represent malignant tumours. Moreover, tumours of a high polymorphism, with necrotic foci and low number of mitoses, e.g. 5/10 HPMF are regarded to be malignant.

Even if it is a non-malignant tumour, myoma occasionally behaves in a paradoxical way, e.g. it contains numerous mitoses (*leiomyoma cellularis*) and it may form implantation metastases to peritoneal cavity but only in the course of pregnancy. A morphological pattern of the metastasis mimics uterine myoma, resembles myosarcoma or SMTUMP [1]. Other investigators express opinion that the foci are not metastases but foci of diffuse metaplasia originating from uterus [4]. Penetration of neoplastic cells was observed also to veins of small pelvis, lymph nodes and to lungs, on the average 15 years after resection of the myoma from uterus [22].

Z kolei mięśniak gładkokomórkowy mięsakowy (*leiomyosarcoma*) z reguły rozwija się bezpośrednio z miocytów, a bardzo rzadko na podłożu istniejącego już mięśniaka (jako guz wtórny). Komórki mają układ nieregularny, dużą atypię, często z obecnością komórek wielojądrzastych i nieprawidłowych figurach podziału.

Przytoczone dane odnośnie patomorfozy mięśniaków i mięśniakomięsaków gładkokomórkowych macicy bezwzględnie wymagają komentarza. Twierdzenie, że mięśniaki macicy rozwijają się w jamie otrzewnowej na drodze metaplasji wieloogniskowej jest całkowicie sprzeczne z definicją metaplasji.

Metaplasja jest bowiem przekształceniem się tkanki zróżnicowanej i dojrzałej w inną, także zróżnicowaną i dojrzałą, jako następstwo zmiany kierunku różnicowania się komórek macierzystych. Nie ma to więc nic wspólnego z nowotworzeniem. Podobnie obserwacje, że mięśniak macicy, jako nowotwór niezłośliwy, daje przerzuty do różnych narządów i to w bardzo odległym czasie (średnio po 15 latach w płucach) jest mało prawdopodobne. Raczej należy przyjąć, że są to mięśniaki, jakie rozwinęły się z mięśni gładkich obecnych w drzewie oskrzelowym lub z mięśni naczyń krwionośnych lub, co jest bardzo prawdopodobne jest to proliferacja komórek nowotworowych stymulowana hormonalnie, ale w innym miejscu niż w macicy. Byłaby to zatem samostymulacja autokrynną. Wiadomo, że mięśniaki macicy oprócz hormonu jajnikowego same produkują estrogen i wykazują ekspresję syntetazy estrogenu, aromatazy oraz przekształcają krążący androgen do estrogenu *in situ*, co wystarczy dla wzrostu guza, niezależnie od estronu przy udziale aromatazy, kodowanej przez gen CYP 19, zlokalizowany na chromosomie 15 w poz. q21.1 i obejmujący 10 eksonów [18]. Geny enzymów steroidogenezy odgrywają ważną rolę wśród czynników regulujących cykl komórkowy. Jest także bardzo prawdopodobne, że jest to efekt samoorganizacji nowotworowej opartej o zaburzenia termodynamiki (II zasada termodynamiki).

DYSPATYWNA ISTOTA NOWOTWORÓW

Zgodnie z zasadami termodynamiki komórki, jeżeli znajdują się w stanie dysypatogennym (rozpraszającym energię) mogą powrócić do stanu równowagi, zginąć lub rozpocząć wydajniejszy z punktu widzenia rozpraszania energii sposób życia [23]. Mówimy wówczas o transformacji nowotworowej. Jediną wystarczającą przyczyną powstawania nowotworów jest zatem wewnętrzny stan dysypatogeny komórek, do którego prowadzi bardzo wiele różnorodnych, ale tylko koniecznych czynników. Stan dysypatogeny nosi w fizyce miano punktu bifurkacyjnego, umiejscowionego w zakresie niestabilnych stanów dalekich od wewnętrznej równowagi układu. Tak więc nowotwór jest strukturą dysypatywną i jak wynika z II zasady termodynamiki, samoorganizującą się nową strukturą biologiczną.

In turn, leiomyosarcoma develops as a rule directly from myocytes and very seldom on the background of already existing myoma (as a secondary tumour). The cells manifest irregular arrangement, high atypia, frequently with presence of multinuclear cells and abnormal mitotic figures.

The cited data related to pathomorphosis of uterine myomas and leiomyosarcomas definitely require a comment. The allegation that uterine myomas develop in peritoneal cavity by multifocal metaplasia plainly contradicts the definition of metaplasia. Metaplasia represents transformation of a differentiated and mature tissue into another, also differentiated and mature tissue as a consequence of altered direction of differentiation of stem cells. Thus, it has nothing to do with neoplastic transformation. In a similar way the observation that uterine myoma, being a benign tumour, yields metastases to various organs and in a quite a distant time (in lungs on the average after 15 years) seems improbable. It should rather be accepted that the myomas developed from smooth muscle of bronchial tree or from muscularis of blood vessels or, which is highly probable, they represent hormonally stimulated proliferation of tumour cells but in a place distinct than uterus. Thus, it would represent an autocrine self-stimulation. In addition to the ovarian hormone, uterine myomas are known to produce oestrogen, manifest expression of oestrogen synthase, aromatase and transform the circulating androgen to oestrogen *in situ*, which is sufficient for the growth of tumour, independently oestron, with involvement of aromatase, coded by CYP 19 gene, localised on chromosome 15, locus q21.1 and including 10 exons [18]. Genes of steroidogenesis enzymes play important role among factors which control cell cycle. It is also highly probable to represent the effect of neoplastic self-organization, based on thermodynamic disturbances (II principle of thermodynamics).

DISSIPATIVE NATURE OF TUMOURS

In line with principles of thermodynamics, cells which are in a dissipative (energy spreading) condition may return to equilibrium, die or begin living manner more effective from the point of view of energy dissipation [23]. In such cases we talk about neoplastic transformation. Thus, the only sufficient cause of tumour development involves the inner dissipative condition of cells, to which can lead multiple, variable but only indispensable factors. In physics the dissipative condition carries the name of bifurcation point, positioned within the range of unstable conditions distant from the inner balance of the system. Thus, a tumour represents a dissipative structure and, as follows from the II and principle of thermodynamics, it is a self-organizing new biological structure. This requires higher energy investment or the so called negative entropy and, thus, the entire energy expenditure is used in the cells for its proliferation, the remains being insufficient for cell

Wymaga to większego nakładu energii, czyli tzw. entropii negatywnej, stąd cały wydatek energetyczny idzie w komórce na jej rozplem i nie wystarcza go już na jej różnicowanie. Dotyczy to zwłaszcza komórek nowotworu złośliwego.

Według Klimka istnieje wokół guza nowotworowego przestrzeń dysypatogenna, w której zachodzą zmiany genetyczne, wprawdzie nie pozwalające jeszcze na uzyskanie przez komórkę fenotypu nowotworowego, ale wyraźnie widoczne, aby je uwzględnić w terapii [24]. Uzyskanie fenotypu nowotworowego to bardzo złożone zjawisko związane między innymi z różnicowaniem komórek, apoptozą, wzrostem, angiogenezą, migracją, adhezją, regulacją cyklu komórkowego i w końcu śmiercią komórki. Na przykład, gdy do ciałek apoptotycznych, powstających w wyniku apoptozy komórki nowotworowej, włączony zostanie pojedynczy zmutowany gen poprzez DNA i będzie wbudowany do prawidłowej komórki to dalej może replikować, czym można tłumaczyć powstanie przerzutów nowotworowych [24]. Ponadto zauważono, że z progresją nowotworu oraz powstaniem przerzutów związana jest ekspresja metalotioneiny (MT), jako czynnika antyapoptotycznego. Na podstawie nasilenia ekspresji MT w naprawie uszkodzonego DNA można wnioskować o natężeniu zmian genetycznych zachodzących w komórce nowotworowej i komórkach otaczających oraz o możliwości ingerencji ciałek apoptotycznych pochodzących z komórek nowotworowych w kontakcie z komórkami marginesu tkanki zdrowej. I tak ekspresja MT rośnie nie tylko w komórkach raka *endometrium*, ale także w zdrowym nabłonku sąsiadującym z guzem i w mięśniówce gładkiej macicy w bezpośrednim sąsiedztwie nacieku [24].

MIĘŚNIAK I MIĘŚNIAKOMIĘSAK – OBECNOŚĆ SFERY DEZORYCZNEJ

Istnieje także grupa nowotworów, tj. mięśniaki i mięśniakomięsaki o nakładających się wspólnie cechach i określa się je jako guzy „graniczne” i będące wielkim wyzwaniem dla histopatologów [4,18]. Nie jest przy tym udowodnione, czy jedna forma, tj. mięśniaki są punktem wyjścia dla drugiej, tj. mięśniakomięsaków, chociaż należy podkreślić, że mięśniakomięsaki produkują miofibrille, a więc zachowują się jak mioblasty. Tam, gdzie miocyty różnicują się w miocyty nowotworowe sprawa jest prostsza w porównaniu do komórek, które różnicują się w kierunku komórek zrębu *endometrium*. Pierwszym towarzyszem naczyń o grubych ścianach rozgałęziających się, drugim głównie włóscizki cienkościenne o drzewkowatym układzie. W końcu różnicowanie ułatwiają badania immunocytochemiczne na desminę, cytokeratynę, CD 10 i kaldesmon [22]. W guzach zrębu naciekających *myometrium* rokowanie jest niepomyślne, natomiast w typowym mięśniaku – pomyślne, mimo faktu naciekania. Wśród innych cech potencjalnej złośliwości nowotworu ma przemawiać

differentiation. This is particularly true of malignant tumours.

According to Klimek, a dissipatogenic space exists around the neoplastic tumour in which genetic changes develop which do not permit the cell yet to acquire a neoplastic phenotype but which are sufficiently detectable to take them into account in therapeutic attempts [24]. Development of the neoplastic phenotype represents a very complex phenomenon, linked, i.e., to cell differentiation, apoptosis, growth, angiogenesis, migration, adhesion, cell cycle control and, finally, cell death. For example, if a single mutated gene in the form of DNA will be included into apoptotic bodies, formed due to apoptosis of a neoplastic cell, and it will be incorporated to a normal cell it may continue to replicate, explaining formation of tumour metastases [24]. Moreover, progression of a tumour and development of metastases was noted to be linked to expression of metallothioneins (MT) as an anti-apoptotic factor. Intensity of MT expression in repair of damaged DNA allows to conclude on intensity of genetic lesions developing in the neoplastic cell and in cells surrounding them and for the potential for interference with the use of apoptotic bodies originating from neoplastic cells in contact with cells of healthy tissue margins. Accordingly, expression of MT increases not only in cells of endometrial cancer but also in the healthy epithelium which surrounds the tumour and in uterine smooth muscles in a direct vicinity of the infiltration [24].

MYOMA AND LEIOMYOMA – PRESENCE OF DESORIC ZONE

A group of tumours also exists, including myomas and myosarcomas, with reciprocally overlapping traits which are termed the border-line tumours and which present a significant challenge for histopathologists [4, 18]. In addition it has not been proven whether one of the forms, i.e. myomas provide a starting point for development of the other, i.e. myosarcomas although it should be stressed that myosarcomas produce myofibrils and, thus, they behave like myoblasts. In the cases in which myocytes differentiate to neoplastic myocytes the matter is simpler than in cases when the cells differentiate toward cells of endometrial stroma. The former are accompanied by blood vessels of thick, branching walls the latter are supplied mainly by thin-wall capillaries of the arborescent pattern. Finally, the differentiation can be facilitated by immunocytochemical staining for desmin, cytokeratin, CD 10 and caldesmon (22). In stromal tumours which infiltrate myometrium prognosis is unfavourable but in a typical myoma it is good, even in presence of infiltrations. Among other traits, potentially malignant character of a tumour may be indicated in a directly proportional manner by presence of coagulative necrosis in the tumour, focal or widespread cell atypia (pleomorphism, nuclear hyperchromasia) and, as earlier mentioned, the

obecność martwicy skrzepowej guza w stopniu wprost proporcjonalnym, atypia komórek (pleomorfizm, hiperchromazja jąder) ogniskowa lub rozlana oraz indeks mitotyczny o czym już wcześniej wspomniano. Pojawienie się natomiast ognisk krwotocznych, np. w czasie ciąży, czy terapii hormonalnej, nie świadczy o złośliwości guza i nie pozostaje w związku przyczynowym z jego martwicą. Należy także podkreślić, że wysoki indeks mitotyczny spotykany w mięśniakach rzadko idzie w parze z jego złośliwością. Podobne kryteria stosuje się do rzadko spotykanej formy tego nowotworu, tj. mięśniaka gładkokomórkowego śluzowego (*leiomyomyxoma*).

Ważnym kryterium diagnostycznym jest ekspresja Ki-67, tj. spotykana u 50% kobiet z mięśniakomięsakami, w 8% z mięśniakami i braku ekspresji w nowotworze typu SMTUMP [4,22]. Podobnie cdks (cdk2 i edk2), cykliny E i A, białko p16, metalotioneina 2 i receptor PG rosły w mięśniakomięsaku w porównaniu z SMTUMP [18]. Badano również AgNORs [25], PCNA, HER-2/neu, białko p53 i MDM-2 w obu typach nowotworów i wykazano ich wysoką przydatność diagnostyczną. W surowicy rośnie poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz izoenzymów zwłaszcza typu LDH3 w mięśniakomięsaku, w porównaniu z mięśniakami. Mięśniakomięsak nie obkurcza się ponadto po terapii analogiem hormonu uwalniania gonadotropin, w porównaniu z mięśniakiem [26]. Tylko w pierwszym z wymienionych nowotworów ekspresji ulega protoonkogen c-kit, co stwarza nadzieję na leczenie mięśniakomięsaka przy pomocy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Zhai i wsp. [27] stwierdzili także w mięśniakomięsaku utratę heterozygotyczności w dziewięciu loci (p53, RBI, DCC, NNM23, WTI, D14S67, p16, DPC4, PTCH) w obrębie lub blisko genów supresji guza u 20 pacjentek. Z tego wniosek, że tylko wielokierunkowe badania, zwłaszcza immunocytochemiczne, są najdokładniejszym kryterium diagnostycznym i predykcyjnym, a nie pojedyncza obserwacja.

Wg Domagały [21] nowotwory nie są guzami statycznymi, a więc ulegają zmianom w czasie w zależności od stopnia genetycznej niestabilności oraz wpływu środowiska i terapii. Często nowotwór powstaje z jednego klonu komórek, które następnie różnicują się w dwóch kierunkach, tj. nabłonkowym i mezenchymalnym, np. w mięsakoraku (*carcinosarcoma*). Stąd ważniejsze wydaje się być nie ich histogeneza, czyli pochodzenie komórkowe, a kierunek różnicowania ich komórek. Ten ostatni można ocenić na podstawie mikroskopu, badań immunocytochemicznych i molekularnych. Komórki nowotworu mogą mieć jednolitą lub różnorodną ekspresję cech fenotypowych, a więc *leiomyosarcoma* to nowotwór złośliwy, który nie tylko powstaje z komórek mięśni gładkich, ale różnicuje się w kierunku mięśni gładkich, a mięsakorak to taki nowotwór, który różnicuje się w kierunku nabłonkowym i mezenchymalnym, chociaż nie musi wywodzić się z tych

mitotic index. On the other hand, appearance of haemorrhagic foci, e.g. in the course of pregnancy or hormonal therapy, does not point to tumour malignancy and shows no relationship to tumour necrosis. It should also be stressed that high mitotic index in myomas rarely only correlates with its malignant character. Similar criteria are applied in the seldom seen form of the tumour, i.e. *leiomyomyxoma*.

The important diagnostic variable involves expression of Ki-67, noted in 50% females with myosarcomas, in 8% females with myomas and absent in SMTUMP type tumours [4,22]. In a similar manner expression of cdks (cdk2 and edk2), cyclins E and A, p16 protein, metallothionein 2 and PG receptor were higher in myosarcoma than in SMTUMP [18]. In both types of tumours AgNORs (25), PCNA, HER-2/neu, p53 protein and MDM-2 were studied and the indexed proved to be of a high diagnostic value. In serum levels of lactic dehydrogenase (LDH) and of isoenzymes, particularly of LDH3 type, were higher in myosarcoma than in myomas. Moreover, myosarcoma does not change its size following therapy with analogues of gonadotropin releasing hormone, in contrast to myomas [26]. Protooncogene c-kit is expressed only in the former tumour which opens perspective for treatment of myosarcomas using tyrosine kinase inhibitors. Zhai et al. [27] also noted in myosarcoma loss of heterozygosity in nine loci (p53, RBI, DCC, NNM23, WTI, D14S67, p16, DPC4, PTCH) within or close to tumour suppressor genes in 20 patients. The conclusion follows that not an individual observation but only multidirectional studies, particularly immunocytochemical ones, provide the most accurate diagnostic and predictive criteria.

According to Domagała [21] neoplasmas are not static tumours and undergo changes in time depending on the degree of genetic instability, influences of environment and therapy. Frequently a tumour originates from one clone of cells, which subsequently differentiate in two directions, e.g. in the epithelial and mesenchymatic directions as it happens in carcinosarcoma. Therefore, it is not tumour histogenesis or cellular origin but direction of differentiation of the cells which is more important. The latter may be evaluated using a microscope, immunocytochemical and molecular studies. Tumour cells may exhibit uniform or variable expression of phenotypic traits and, therefore, *leiomyosarcoma* represents a malignant tumour which not only originates from smooth muscle cells but differentiates toward smooth muscles while carcinosarcoma involves a tumour which differentiates in the epithelial and mesenchymatic direction although it need not to originate from the cells. Therefore, the direction of differentiation is more important for a clinician than the hypothetical origin of the tumour [21].

Behaviour of myomas and particularly of those which undergo coagulative necrosis may be compared to the pattern of the so called knot-type inflammatory

komórek. W związku z tym dla klinicysty ważny jest kierunek różnicowania, a w mniejszym stopniu puszczalny punkt jego wyjścia [21].

Zachowanie się mięśniaków, zwłaszcza tych, które ulegają martwicy skrzepowej, można porównać do tzw. obrazu kokardowego ogniska zapalnego, tj. złożonego z 5 stref, a mianowicie: centralnej martwicy otoczonej naciekiem z granulocytów z wielopłatowym jądrem, strefy przekrwienia, pasa zapalnego okołogniskowego (histiocyty, limfocyty, plazmocyty) i przede wszystkim pasa granicznego, czyli strefy dyzorycznej (obrzęk tkanki i wtórne uszkodzenie tkanki zdrowej). Najistotniejsza dla onkologii wydaje się być strefa graniczna, za którą ma się znajdować prawidłowa tkanka. Strefę tę można, analogicznie jak w procesie zapalnym, nazwać „strefą dyzoryczną nowotworową”, która nie zawiera już komórek nowotworowych, ale komórki te mają już wiele cech tumorogennych, np. wzrost aktywności telomerazy, IL-8, czynnika wzrostu śródbłonnka naczyń, obniżenie zaś EGF [4, 18]. Po różnym okresie spoczynku komórki te przechodzą etap inicjacji, promocji, progresji i mogą być miejscem wznowy nowotworu lub punktem przerzutów. Na przykład, wzrost aktywności telomerazy osłabia apoptozę i tym sposobem przyczynia się do rozplemu komórek nowotworowych [28]. Wzrost aktywności telomerazy w strefie dyzorycznej w mięśniakach u kobiet obserwował Madej i wsp. [29]. Między innymi tłumaczyłoby to, dlaczego mięśniakomięśaki o średnicy poniżej 5cm rzadko są agresywne, a do 3cm średnicy nie dają przerzutów [4].

PODSUMOWANIE

Biorąc za kryterium podziałowe zrąb (ECM – extracellular matrix), a nie miąższ nowotworów, należy podzielić je na dwie grupy, tj. produkujące zrąb (nienabłonkowce złośliwe), czyli mięsaki oraz korzystające ze zrąbu tkanki miejscowej (nabłonkowce złośliwe), czyli raki. Udział zrąbu zaznacza się także we wzajemnej relacji między nim a komórkami nowotworowymi, co dokładnie opisano na przykładzie mięśniaka macicy. ECM „współpracuje” również z CAM (cell adhesion molecule), zwłaszcza w procesie przerzutowania nowotworowego.

focus, composed of 5 zones, including the central necrosis surrounded by infiltrate of granulocytes with multilobar cell nuclei, zone of hyperaemia, multifocal inflammatory belt (histiocytes, lymphocytes, plasma-cytes) and, first of all, the marginal band or the disoric zone (tissue oedema and secondary injury to healthy tissues). For oncology the most significant is the marginal band beyond which the tissue should be healthy. In analogy to the inflammatory process, the zone should be termed the disoric neoplastic zone, which no longer contains neoplastic cells but its cells, nevertheless, exhibit several tumorigenic traits, e.g. increased activity of telomerase, IL-8, vascular endothelium growth factor and lowered levels of EGF [4,18]. Following a variable period of rest the cells begin the stages of initiation, promotion and progression and may provide a site of relapse of the tumour or of metastases. For example, augmented activity of telomerase inhibits apoptosis and in this way promotes proliferation of tumour cells [28]. The increased activity of telomerase in the disoric zone was observed by Madej et al. [29]. This might explain why myosarcomas of less than 5cm in diameter infrequently are aggressive and those of up to 3cm in diameter form no metastases [24].

CONCLUSIONS

Taking stroma (ECM-extracellular matrix) and not tumour parenchyma as a criterion of categorization, the tumours can be divided into two groups, i.e. those which produce stroma (non-epithelial malignant tumours) or sarcomas and the tumours which take advantage of the local tissue stroma (malignant epithelial tumours) or carcinomas. Involvement of stroma is noted also within the reciprocal relationship between stroma and tumour cells, which has been described in detail on the example of uterine myoma. ECM also „collaborates” with CAM (cell adhesion molecules), particularly in development of neoplastic metastases.

Piśmiennictwo / References:

1. **Kruś S, Skrzypek-Fakhoury E.** Clinical pathomorphology. PZWL Press, Warszawa, 1996.
2. **Madej JA.** The part of stroma connective tissue in formation pathomorphological picture of neoplastic growth. *Med Vet.* 2000;56:18-22.
3. **Kawiak J, Zabel M.** Seminars from cytophysiology. Urban & Partner, Wrocław, 2002.
4. **Schwartz EP, Kelly MG.** Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:183-198.
5. **Wójcik C.** The part of adhesive particles in chosen the hyperplastic processes. *Post Biol Kom* 1997;24:145-171.
6. **Kawaguchi K, Fuji S, Konishi I et al.** Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:637-18.
7. **Steward EA, Friedman AJ, Peck K et al.** Relative overexpression of collagen type 1 and collagen type 3 messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:900-6.

8. **Arici A, Sozen I.** Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril* 2000;73:1006-11.
9. **Fujita M.** Histological and biochemical studies on collagen in human uterine leiomyomas. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1985;60:602-15.
10. **Puistola U, Ristili L, Ristili J et al.** Collagen metabolism in gynecologic patients: changes in the concentration of the aminoterminal propeptide of type 3 procollagen in serum. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1276-81.
11. **Wolanska M, Sobolewski K, Drozdewicz M et al.** Extracellular matrix components in uterine leiomyoma and their alteration during the tumor growth. *Mol Cell Endocrinol* 1998;189:145-52.
12. **Ma C, Chegini N.** Regulation of matrix proteinases (MMPs) and their tissue inhibitors in human myometrial smooth muscle cells by TGF beta-1. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:950-4.
13. **Milman D, Zalel Y, Biran H et al.** Unsuspected uterine leiomyosarcoma discovered during treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue: a case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:237-40.
14. **Palmer SS, Haynes-Johnson D, Diehl T et al.** Increased expression of stromelysin 3 mRNA in leiomyomas (uterine fibroids) compared with myometrium. *J Soc Gynecol Invest* 1998;5:203-9.
15. **Hulboy DL, Rudolph LA, Matrisian LM.** Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997;3:27-45.
16. **Ignaki N, Ung L, Otani T et al.** Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis and endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:197-203.
17. **Dou Q, Tarnuzzer WR, Williams RS et al.** Differential expression of matrix proteinases and their tissue inhibitors in leiomyomata: a mechanism for gonadotropin releasing hormone agonist – induced tumor regression. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 1005-14
18. **Sozen I, Arici A.** Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:41-58.
19. **Bruner KL, Rodgers WH, Gold LI et al.** Transforming growth factor beta mediates the progesterone suppression of an epithelial metalloproteinase by adjacent stroma in the human endometrium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7362-6.
20. **Ignatz RA, Massague J.** Transforming growth factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261:4337-45.
21. **Stachura J, Domagała W.** Pathology - means word about disease. Vol. I and II, PAU, Kraków, 2003.
22. **Kayser K, Zink S, Schneider T, et al.** Benign metastasizing leiomyomas of the uterus: documentation of clinical, immunohistochemical and lectin-histochemical data of ten cases. *Virchows Arch* 2000; 437:284-92.
23. **Klimek R, Madej JM, Sieroń A.** Cancer and disease neoplastic tumours. R. Klimek Press, Kraków 2006.
24. **Klimek M, Wicherek Ł, Gałązka K et al.** Cycle dependent expression of endometrial metalloproteinase. *Neuroendocrinol. Letters* 2005;26:663-666.
25. **Madej P, Madej JA, Plewka A et al.** Evaluation of nucleolar organizer region (NOR) parameters in the uterine leiomyoma. *Path Res and Pract* 2005; 201:587-592.
26. **Meyer WR, Mayer AR, Diamond MP et al.** Unsuspected leiomyosarcoma: treatment with a gonadotropin – releasing hormone analogue. *Obstet Gynecol* 1990; 75:529-32.
27. **Zhai YL, Nikaido T, Oriei A et al.** Frequent occurrence of loss of heterozygosity among tumour suppressor genes in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1999;75:453-549.
28. **Hsu Y.L., Kuo P.L., Lin C.C.** The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of Saikosonin D in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Life Sci* 2004;75: 1231-1242.
29. **Madej P, Plewka A, Madej JA et al.** Immunohistochemical localization of telomerase in myomas and in uterine myometrium - in press.