

## Moderne histopathologische Diagnostik der Sarkome

Beata Bode-Lesniewska, Institut Pathologie Enge, Zürich

### Epidemiologie und klinische Aspekte

Primäre mesenchymale Neoplasien bilden eine stark heterogene Gruppe von Tumoren der Weichteile und Knochen mit grossem Spektrum der klinischen Verläufe, von völlig gutartigen, bis hin zu klinisch hochgradig aggressiven, mit hohem Risiko der ausgedehnten Metastasierung und kurzen Überlebenszeiten einhergehenden Tumoren. Einige histologische Subtypen der benignen Tumoren, wie Lipome oder Hämangiome sind durchaus häufig, aber harmlos, auch wenn sie selten eine beträchtliche Grösse erreichen können. Die meisten der bösartigen mesenchymalen Tumoren (als **Sarkome** bezeichnet) hingegen sind sehr **selten** – gesamthaft gesehen entspricht die Häufigkeit der Sarkome der Weichteile und des Knochens nicht mehr als 1% aller Malignome [1]. Gleichzeitig zeichnet die Sarkome eine grosse **Heterogenität** aus, und zwar nicht nur hinsichtlich der betroffenen Körperareale, aber vor allem der **histologischen Subtypen** [2]. Die histopathologische Diagnostik von Sarkomen erfordert einer Expertise, welche auf langjähriger Erfahrung und konstanter Exposition in spezialisierten Zentren basieren muss. Multidisziplinärer Austausch mit ausführlichen Informationen hinsichtlich der Vorgeschichte des Patienten, klinischen und bildgebenden Präsentation sind, neben pathologischen Sachkenntnissen, die grundlegenden Voraussetzungen korrekter Diagnosen. Da die Tragweite der initialen histopathologischen Diagnose für die Festlegung der Therapie-Optionen enorm ist, ist es wichtig, dass die Beurteilungen, welche ausserhalb der spezialisierten Zentren von in Bezug auf mesenchymale Neoplasien weniger erfahrenen Pathologen, im Rahmen der Zweitmeinung von Experten eingesehen werden. Gemäss Literatur müssen mindestens 10 bis 30% der ursprünglichen histopathologischen Diagnosen revidiert werden, häufig mit grundlegendem Einfluss auf die Gestaltung der Therapiepläne für die Patienten [3, 4].

**Weichteiltumore** präsentieren sich klinisch hauptsächlich als unterschiedlich grosse **Raumforderungen**, welche alle Körperregionen betreffen können. Besonders häufig betroffen sind die unteren Extremitäten (Ober-

schenkel), oder das Retroperitoneum. Bei beträchtlicher Grösse der Läsionen kann es - unabhängig von der Dignität des Tumors - zu einer Kompressionssymptomatik der angrenzenden Strukturen oder Organe kommen. Infiltrativ wachsende Tumoren können funktionelle Ausfälle, Passage-Störung bei intraabdominellen Massen und vor allem Schmerzen verursachen. **Knochentumore** präsentieren sich häufig als zuerst intermittierender, später vor allem nächtlicher Schmerz. Im Verlaufe kann es zu pathologischen Frakturen kommen.

Das **Wachstumsmuster** ist für unterschiedliche Entitäten mesenchymaler Tumoren jeweils charakteristisch: es gibt jeweils vor allem für die Weichteiltumore sowohl gutartige wie auch bösartige Neoplasien, welche vergleichbare Wachstumsformen zeigen können. Die zuverlässige Bestimmung eines spezifischen Tumortypes nur aufgrund der klinischen Präsentation und/oder Bildgebung ist ohne mikroskopische Analyse der zellulären Zusammensetzung des Tumors **in den meisten Fällen nicht möglich**. Die Versuche der unsachgemässen therapeutischen Exzisionen von vermeintlich gutartigen Läsionen ohne vorherige diagnostische bildgebende und biopsische Abklärungen führen regelmässig zu den für die Patienten schwerwiegenden Fehlern im Management ihrer Erkrankung.

Die meisten Sarkome metastasieren hauptsächlich auf dem **hämatogenen Weg** und so werden regelmässig bei einem Teil der Patienten bereits bei der Erstdiagnose Lungen-Metastasen festgestellt. Metastasen der Sarkome treten bei einigen Tumoren früh, innerhalb von wenigen Monaten ab der Erstdiagnose auf mit der Häufigkeit von bis 80% (z.B. bei Osteosarkomen, Ewing-Sarkomen oder Leiomyosarkomen), bei anderen Entitäten treten sie hingegen in lediglich 20-50% auf und zwar erst Jahre/Jahrzehnte nach der Behandlung des Primärtumors (z.B. fibromyxoide Sarkome, oder extraskelettale myxoide Chondrosarkome). Durch die histopathologische **Graduierung** [5] der unbehandelten primären Weichteiltumore erfolgt eine Einteilung in Malignitätsgrade - in der Regel dreistufig mit dem Grad 1 (G1) für hoch differenzierte, niedrig maligne Tumoren, bis zum Grad 3 (G3) für aggressive Tumorformen. Dadurch wird

Malignitätgrad	5-Jahre metastasen-freies Überleben
G1	90 %
G2	70 %
G3	40 %

Tab.1. 5-Jahre metastasen-freies Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Malignitätstgrad (Coindre JM. Arch Pathol Lab Med 130: 1448-1453, 2006).

aufgrund der mikroskopischen Eigenschaften des Gewebes des Primarius das Risiko der Metastasierung (Tab. 1) und die Überlebenschancen eingeschätzt, während man im **Staging** die Ausdehnung der Erkrankung im Organismus beschreibt (Grösse, Infiltration der benachbarten Strukturen, Nachweis von Metastasen).

## Pathogenese der primären Weichteiltumoren und Grundlagen der Klassifikation

Die aktuell geltende histopathologische Klassifikation der mesenchymalen Neoplasien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vom Jahr 2013 [6] unterscheidet nicht weniger als 50 Sarkom-Typen und -Varianten. Die einzelnen Sarkom-Entitäten wurden anfangs des XX-ten Jahrhunderts, meistens aufgrund der mikroskopischen Ähnlichkeit mit den körpereigenen Gewebetypen benannt. Heutzutage basiert diese Klassifikation jedoch zunehmend auf den Erkenntnissen zu genetischen Eigenschaften des Tumors [7-9] (Abb. 1), obwohl die Interpretation der molekularen Ab-

berrationen nach wie vor in enger Korrelation mit den mikroskopischen Befunden erfolgen muss. Da die Nomenklatur des XX-Jahrhunderts grösstenteils beibehalten wurde, muss man unser Verständnis einzelner Erkrankungen dem modernen Wissensstand anpassen, auch wenn es zuweilen etwas verwirrend sein kann. Als «Synovial-Sarkom» (Abb. 2) bezeichnete man früher ein mikroskopisch typisches Sarkom, welches besonders häufig in der Nähe der grossen Gelenke jüngerer Patienten auftrat. Heute wird das «Synovial-Sarkom» durch den Nachweis einer bestimmten, typischen, genetischen Aberration definiert, nämlich einer Translokation t(X;18) (Abb. 2 E) zwischen dem Chromosom X im Bereiche eines der *SSX*-Gene und Chromosom 18 im Bereiche des *SYT*-Gens und der Ausbildung eines Fusionsproduktes *SSX-SYT* [10]. Unterdessen ist es unbestritten, dass Synovialsarkome pathogenetisch nichts mit der Tunica synovialis oder sonst Gelenkstrukturen zu tun haben, auch wenn sie gehäuft periartikulär vorkommen. Es werden regelmässig primäre Synovialsarkome der gelenksfernen Körperregionen diagnostiziert, wie z.B. der Lunge (Abb. 2) oder der Niere, und zwar objektiver gestützt auf die molekularen Eigenschaften des Tumorgewebes. **Translokationen** zwischen anderen Abschnitten des genetischen Materials und dementsprechend unter Beteiligung anderer Gene als beim Synovialsarkom sind zwischenzeitlich für zahlreiche benigne und maligne mesenchymale Neoplasien bekannt. Die Anzahl der Translokations-assoziierten Weichteilneoplasien wächst in den letzten Jahren dank den Erkenntnissen der sich im rasanten Tempo entwickelnden neuen molekularen Techniken, vor allem des «Next Generation-Sequencing» (NGS) [11].

### Einfache Karyotypen

mit reproduzierbaren genetischen Veränderungen

- **Translokationen**
  - Dermatofibrosarcoma protuberans
  - Synovialsarkom
  - Myxoides Liposarkom
  - Ewing-Sarkom
  - Aneurysmatische Knochenzyste
- **Mutationen, aktivierend**
  - Gastrointestinaler Stromatumor
  - Intramuskuläres Myxom
  - Fibromatose (Desmoid-Tumor)
  - Fibröse Dysplasie des Knochens
  - Riesenzelltumor des Knochens
- **Mutationen, Funktionsverlust**
  - Epithelioides Sarkom

### Komplexe Karyotypen

- **Amplifikationen**
  - Gut differenziertes / dedifferenziertes Liposarkom
  - Gut differenziertes Osteosarkom
  - Angiosarkom (strahlenassoziiert)
- **Ohne typische Aberrationen**
  - Leiomyosarkom
  - Myxofibrosarkom
  - Angiosarkom (nicht strahlenassoziiert)
  - Pleomorphes Liposarkom
  - Pleomorphes Rhabdomyosarkom
  - Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
  - Konventionelles Osteosarkom

Abb. 1. Molekulare Klassifikation der mesenchymalen Tumoren.

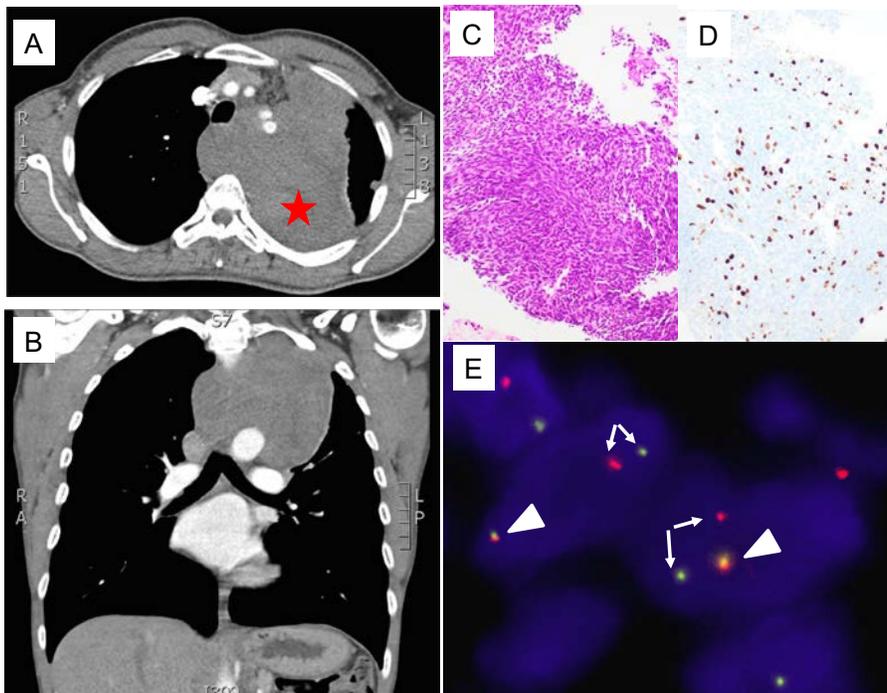


Abb. 2. Seit 3 Wochen Husten und Schmerzen zwischen den Schulterblättern bei einer 49-jährigen Frau. Bildgebend im CT sichtbar (A, B) grosser Tumor (Stern) im oberen linken Mediastinum. Die Stanzbiopsie zeigt histologisch (C; HE-Färbung, Vergr. 200x) ein Spindelzellsarkom mit immunohistochemisch hohem Proliferationsindex Mib1 (D; Vergr. 200x). Die molekularen Analysen (E) zeigten in einer Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH) eine Rearrangierung des SYT-Gens (Pfeile zeigen die durch eine Translokation getrennten Signale und Pfeilkopf das normal fusionierte Signal). In der RT-PCR ergab sich Fusionsprodukt SYT-SSX2, was diagnostisch ist für ein Synovialsarkom.

Die Translokationen stellen eine der häufigsten, aber nicht die einzige **genetische Aberration** dar, welche bei mesenchymalen Neoplasien pathogenetisch beteiligt wird (Abb. 1). Die **Liposarkome (LPS)** haben sich nach der Aufschlüsselung der zugrundeliegenden genetischen Mechanismen als eine besonders interessante Gruppe erwiesen [12]. Die zuvor als fünf Subgruppen beschriebenen Liposarkome könnten in Abhängigkeit von der definierenden genetischen Aberration in drei klinisch sinnvollen Erkrankungsformen gruppiert werden: 1. die gut differenzierte/dedifferenzierte LPS-Gruppe mit einer *mdm2*-Gen-Amplifikation assoziiert, 2. die myxoid/rundzellige LPS-Gruppe Translokation-assoziiert und 3. die pleomorphe LPS-Gruppe mit komplexen Karyotypen. Die Unterscheidung des spezifischen, genetisch definierten Liposarkom-Subtypes ist prognostisch so wichtig, dass die Diagnose eines «Liposarkomes» ohne definierendes Adjektiv nicht benutzt werden sollte.

Die Kenntnisse der genetischen Veränderungen im Tumorgewebe werden in der Ergänzung zu konventionellen mikroskopischen und immunohistochemischen Analysen zurzeit hauptsächlich für die präzise **Diagnostik** von spezifischen Weichteilneoplasien eingesetzt. Der Stellenwert der routinemässigen gesamtgenomischen Sequenzierungs-Methoden (Next Generation Sequencing (NGS)) als **Prädiktion** für therapeutische systemische Interventionen bei Weichteilsarkomen ist – im Gegensatz zu einigen anderen häufigen Tumortypen wie z.B. bei Lungenkarzinomen – noch nicht etabliert [13].

## Multidisziplinäre Management-Konzepte der Sarkom-Patienten

Das Planen des Managements von Patienten mit unklaren Weichteilschwellungen und vor allem mit histologisch diagnostizierten Sarkomen sollte multidisziplinär im Rahmen von geeigneten multidisziplinären Tumorboards unter Mitwirkung von Sarkom-Experten diverser Fächer erfolgen, um die Chancen des optimalen Outcomes/der Heilung zu steigern – diesem Vorgehen wird ein grosses Gewicht bei den Besprechungen im Rahmen des Sarkomboards des SwissSarcomaNetworks ([www.swiss-sarcoma.net](http://www.swiss-sarcoma.net)) beigemessen. Für präoperative histologische Abklärungen des Tumortyps einer Weichteilschwellung oder eines Knochentumors stehen im Wesentlichen drei Verfahren zur Probe-Entnahme zur Verfügung: 1. die offene Biopsie, sowie zwei, etwas weniger invasive Verfahren: 2. die Stanzbiopsie (Engl. core biopsy) oder 3. die Feinnadelpunktion (FNP) [14-16]. Die nebenwirkungsarme, aber aussagekräftige Stanzbiopsie wird von den meisten Zentren für primäre Diagnostik bevorzugt, während die FNP vor allem bei extraossär lokalisierten, entzündlichen Prozessen, Lokalrezidiven bekannter Tumore, oder Metastasen zum Einsatz kommt. Die Befundung der histologischen Proben der primären Weichteil- und Knochen-Neoplasien kann angesichts der Seltenheit und der Heterogenität dieser Tumoren (sowohl inter- wie auch intra-tumoral) herausfordernd sein und sollte durch einen über entsprechende Expertise verfügenden Pathologen erfolgen. In vielen Fällen ist die Durchführung von immunohistoche-

mischen und/oder molekularen Zusatzanalysen unabdingbar, welche vor allem in grossen/spezialisierten Zentren verfügbar sind. Die histopathologische Referenz-Zweitbegutachtung durch erfahrene Pathologen mit Expertise auf dem Gebiet der Weichteil- und Knochen-Pathologie wird für alle im Sarkomboard des SwissSarcomaNetworks besprochenen Tumoren umgesetzt.

## Literatur

1. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am* 96: 901-914, 2016.
2. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th Ed ed: Elsevier Saunders, 2014.
3. Al-Ibraheemi A, Folpe AL. Voluntary Second Opinions in Pediatric Bone and Soft Tissue Pathology: A Retrospective Review of 1601 Cases From a Single Mesenchymal Tumor Consultation Service. *Int J Surg Pathol* 24: 685-691, 2016.
4. Perrier L, Rasclé P, Morelle M, et al. The cost-saving effect of centralized histological reviews with soft tissue and visceral sarcomas, GIST, and desmoid tumors: The experiences of the pathologists of the French Sarcoma Group. *PLoS One* 13: e0193330, 2018.
5. Petersen I, Wardelmann E. [Grading of soft tissue and bone sarcomas]. *Pathologie* 37: 320-327, 2016.
6. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC 5: 305-309, 2013.
7. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 17: 532-538, 2016.
8. Neuville A, Ranchere-Vince D, Dei Tos AP, et al. Impact of molecular analysis on the final sarcoma diagnosis: a study on 763 cases collected during a European epidemiological study. *Am J Surg Pathol* 37: 1259-1268, 2013.
9. Lauer S, Gardner JM. Soft tissue sarcomas - new approaches to diagnosis and classification. *Curr Probl Cancer* 37: 45-61, 2013.
10. El Beaino M, Araujo DM, Lazar AJ, Lin PP. Synovial Sarcoma: Advances in Diagnosis and Treatment Identification of New Biological Targets to Improve Multimodal Therapy. *Ann Surg Oncol* 24: 2145-2154, 2017.
11. Mertens F, Tayebwa J. Evolving techniques for gene fusion detection in soft tissue tumours. *Histopathology* 64: 151-162, 2014.
12. Conyers R, Young S, Thomas DM. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma* 2011: 483154, 2011.
13. Italiano A. Is There Value in Molecular Profiling of Soft-Tissue Sarcoma? *Curr Treat Options Oncol* 19: 78, 2018.
14. Berger Richardson D, Swallow C. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of sarcoma: Risk/benefit considerations. *Cancer* 123: 560-567, 2017.
15. Traina F, Errani C, Toscano A, et al. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 97: e7, 2015.
16. Adams S, Potter B, Pitcher D, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 468: 2774-2780, 2010.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Beata Bode-Lesniewska  
Institut Pathologie Enge  
Hardturmstrasse 133, CH-8005 Zürich  
beata.bode@patho.ch  
www.sarcoma.surgery, www.swiss-sarcoma.net



## Adhärenz

ist auch bei Ihren Patientinnen und Patienten ein Thema!

Gezielte Information und fachgerechte Beratung fördern die korrekte und sichere Einnahme der Medikamente.

Auf unserer neuen Webseite finden Sie fachliche Grundlagen zu Adhärenz und gut verständliche Medikamenten-Merkblätter für Patientinnen / Patienten zu oralen Tumorthapeutika.

[www.oraletumorthherapie.ch](http://www.oraletumorthherapie.ch)