

3.14 WEICHTEILPATHOLOGIE

Bettina Zelger

Weichteilläsionen umfassen die heterogene Gruppe aller Läsionen der extraskeletalen Gewebe mesodermaler und neuroektodermaler (peripheres Nervengewebe) Herkunft.

Die Aufgaben des Pathologen umfassen:

Benennung des Sarkomtyps (**Klassifikation**)

Ausdehnung des Sarkoms, ev. Metastasierung (**Staging**)

Differenzierungsgrad des Tumors (**Grading**)

Beurteilung des Verhaltens zu den Absetzungsrandern (**Radikalität**)

Die Zuordnung zu einer spezifischen Entität erfolgt entsprechend der geltenden WHO Klassifikation, die Angabe des Differenzierungsgrades wird entsprechend eines üblichen dreistufigen Gratings empfohlen und die des Tumorstadiums entsprechend der gültigen TNM-Klassifikation.

Im Folgenden wird das histopathologische diagnostische Procedere dieser Läsionen erläutert.

Diagnostischer Algorithmus

Klinischer Tumorverdacht:

Gibt es bei der klinischen Diagnostik einen Hinweis auf Malignität (oberflächliche Tumoren > 5cm und alle tiefen Läsionen) so ist die Vorstellung und Besprechung in einem interdisziplinären Tumorboard (inklusive Radiodiagnostik, Pathologie und Onkologie) angezeigt. Bei Erwachsenen muss zumindest ein Internist hinzugezogen werden, bei Kindern und Jugendlichen ein Pädiater.

Tumorverdacht oder sicherer Tumor verlangt eine histologische Abklärung

Ziel einer Gewebsentnahme ist es, eine qualitativ und quantitativ ausreichende Menge an Tumorgewebe zu gewinnen, ohne die nachfolgende Therapie negativ zu beeinflussen. Kleine oberflächliche Läsionen können a priori vollständig exzidiert werden. ***Bei bioptischer Abklärung wird empfohlen, dass eine Biopsie von der definitiv behandelnden Klinik durchgeführt wird.***

Biopsietechniken:

Zielen auf eine Zuordnung, ob ein Tumor neoplastisch oder reaktiver Natur ist und in Folge vor allem, ob mesenchymaler Herkunft oder nicht. Eine definitive Diagnose und ein definitives Grading sind nicht immer möglich, aber je nach Tumorgrad kann eine perioperative Strahlentherapie geplant werden. Präoperative Chemotherapien spielen im Erwachsenenalter derzeit eine untergeordnete Rolle.

Geschlossene Verfahren

Feinnadelaspirationsbiopsien besitzen *nur eingeschränkte Aussagekraft*, da nur zytologische Untersuchung möglich.

Nadelbiopsie geführt durch Bildgebung, wenig Gewebe, oft nicht repräsentativ für die Gesamtläsion, oft auch mehrere Stanzzyylinder für etwaig notwendige Immunhistochemie und Zytogenetik notwendig. Die Entnahme sollte durch den definitiv operierenden Chirurgen oder unter dessen Anleitung gemacht werden. Der Biopsiekanal muss bilddokumentiert werden (Foto der Einstichstelle mit dem nächstgelegenen Gelenk als Maßstab und Orientierungshilfe oder CT-Bilddokumentation).

Offene Verfahren

Inzisionsbiopsie mit partieller operativer Freilegung des Tumors und Entnahme einer ausreichenden Gewebsprobe, die man makroskopisch beurteilen kann (vital oder nekrotisch). Sie ist von der diagnostischen Sicherheit Feinnadelbiopsien überlegen und daher zu empfehlen. Bei der Inzisionsbiopsie ist eine Gewebsquantität von mindestens einem Kubikzentimeter erstrebenswert.

Exzisionsbiopsien mit kompletter marginaler Resektion des Tumors nur bei oberflächlichen Läsionen mit einem Durchmesser bis 2 cm zulässig.

Die Wahl der entsprechenden Gewebsentnahme wird bei jedem Fall individuell entschieden.

Tumorektomie, weite lokale Resektion, Kompartimentektomie, radikale Exzision, Amputation.

Beim Einsenden zu beachten:

- + Angabe der Lokalisation
- + Korrekte Beschriftung der Präparate, Orientierung mittels Fadenmarkierungen, ev. perioperative Fotodokumentation als Orientierungshilfe beilegen. Manchmal Anwesenheit des Operateurs bei der makroskopischen Aufarbeitung notwendig.
- + Präparat entweder unfixiert *rasch* ad Pathologie, vorort und hier Aufteilung für Histodiagnostik, Zytogenetik etc. (insbesondere bei pädiatrischen Tumoren)
- + Oder Fixierung in 4%igem Formaldehyd in adäquatem Einsendegefäß
- + Einsendezettel ausgefüllt mit Angabe wichtiger klinischer Befunde
- + Übersendung bildgebender Befunde (bzw. aus dem interdisziplinären Board bereits bekannt)

Makroskopische Aufarbeitung:

Ein makroskopischer Befund soll auf folgende Punkte eingehen:

A. Einleitende Bemerkungen

- Die klinischen Angaben aus der Zuweisung werden in den Befund übernommen
- Frisch oder fixiert eingelangt
- Mit Markierung (z.B. Fadenmarkierung) eingelangt oder nicht
- Ev. perioperative Fotodokumentation oder Skizze zur Orientierung mitgesandt (diese ist in den Befund zu übernehmen)

B. Fotodokumentation der Makroskopie optional (aus forensischen Gründen und zu Lehrzwecken empfohlen)

C. Makroskopische Beschreibung

- Operationspräparat orientieren und beurteilen (Größe, erkennbare mitresezierte regelrechte Strukturen beschreiben)
- Tuschemarkierung des Resektionsrandes
- Größe des Tumors
- Verhalten zu den Absetzungsrändern, Abstände zu den Resektionsrändern vermessen. Ist eine Faszie mitreseziert oder liegt der Absetzungsrand dem Periost an?
- Farbe
- Konsistenz (gelatinös, weiß glänzend, derb oder weich, kalzifizierend/knochenhart)
- Schnittfläche (homogen oder heterogen, Nekrosen, Einblutungen, Zysten)
- Voroperation? Narbe? Stanzkanal?
- Lymphknoten (falls Lymphadenektomie): Zahl, Schnittfläche

Tuschefixierlösung

4250 ml Aqua dest.
250 ml Essigsäure konzentriert
500 ml 37% Formaldehyd

Tuschemarkiertes Präparat ca. 10 Sekunden lang in der Fixationslösung (Tauchbad) fixieren.

D. Zuschnitt

- Tumorgewebe aus den makroskopisch unterschiedlich differenzierten Anteilen (empfohlen wird 1 Block pro cm Tumordurchmesser)
- Belegsnitte, die das Verhalten des Tumors zum Absetzungsrand histologisch dokumentieren (makroskopisch 5cm tumorfrei muss nicht aufgearbeitet werden!)
- Belegsnitte, die das Verhalten des Tumors zu angrenzenden Geweben zeigen
- Für sehr große Tumore, insbesondere retroperitoneal, sind selten mehr als 10-12 Blöcke notwendig.
- Bei Lymphadenektomien alle Lymphknoten histologisch aufarbeiten.

Histopathologische Diagnostik:

Lokalisation und v.a. ob oberflächlich oder im tiefen Weichgewebe gelegen (dermal, subkutan, subfaszial, intramuskulär, intraabdominell, retroperitoneal, andere). Resektionstyp vermerken. Die Tumorgöße soll angegeben werden.

Zuordnung der Entitäten entsprechend der geltenden WHO-Klassifikation, Beurteilung des Tumorgrades und der Absetzungsänder

In zweifelhaften Fällen erfolgt die Einholung einer Zweitmeinung an internationalen Referenzzentren.

Ein histopathologischer Befund soll das Wachstumsmuster und besondere Tumorqualitäten (faszikulär, storiform, fischgrätenartig, plexiform, myxoid, „palisading“, drüsig wie in biphasischen Tumoren oder „patternless“) beschreiben, auf zytologische Merkmale (spindelzellig, rundzellig, epithelioid, polymorphzellig) und die mitotische Aktivität (Mitosezahl pro 10 HPFs soll angegeben werden, gezählt wird mit dem x40 Objektiv) eingehen und das Verhalten des Tumors zu den Absetzungsändern kommentieren; sowie Regressionsareale und das Ausmaß an Nekrosen beschreiben, auf Gefäßeinbrüche achten und beschreiben, ob ein Entzündungsinfiltrat vorhanden ist oder nicht.

Der Tumorgrad soll angegeben werden, wobei nicht bei allen Weichteilsarkomen der Tumorgrad ein aussagekräftiger Parameter für die Biologie ist (z.B. epithelioides Sarkom, alveolar soft part sarcoma, Klarzellsarkom. In solchen Fällen kann die Biologie der entsprechenden Läsion im Befund kommentiert werden.).

Empfohlen wird das dreistufige Grading System der Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), das sich aus 3 signifikanten Malignitätskriterien (Tumordifferenzierung, Mitosezahl und Nekrosen) zusammensetzt. Der Differenzierungsgrad hängt vom histologischen Typ/Subtyp ab.

FNCLCC Grading System

Parameter	Charakterisierung	Score
Differenzierung	ähnlich Normalgewebe	1
	Tumortyp klar (z.B. alveolar soft part sarcoma)	2
	embryonal, undifferenziert, Tumortyp unklar	3
Mitoserate	0- 9/10HPF	1
	10-19/10HPF	2
	> 20/10HPF	3
Tumornekrose (mikroskopisch)	keine	0
	≤ 50%	1
	≥ 50%	2
Grad 1		Total Score 2,3
Grad 2		Total Score 4,5
Grad 3		Total Score 6,7,8

CAVE Limitationen eines Gradings bei Weichteilsarkomen

Per definitionem high grade sind:

Ewing Sarkome/ Maligner primitiver neuroektodermaler Tumor
 Rhabdomyosarkome (außer spindelzellige Variante)
 Angiosarkome
 Pleomorphe Liposarkome
 Osteosarkome der Weichteile (extraossär)
 Mesenchymale Chondrosarkome
 Desmoplastic small round cell tumor
 Extrarenaler Rhabdoidtumor

Per definitionem low grade sind:

Gutdifferenzierte Liposarkome/atypischer lipomatöser Tumor
 Dermatofibrosarcoma protuberans
 Infantile Fibrosarkome
 Angiomatoides MFH

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Nicht zu graden bzw Grading nicht von großer prognostischer Bedeutung, häufig Metastasen innerhalb von 10-20 Jahren:

Alveolar soft part sarcoma
Klarzellsarkom
Epithelioides Sarkom
Synovialsarkom
"Low grade" fibromyxoides Sarkom

Grading sinnvoll, prognostisch hilfreich:

Liposarkome (myxoid, rundzellig, dedifferenziert, composite Varianten)
Leiomyosarkome
Maligner peripherer Nervenscheidentumor
Adulte Fibrosarkome
Myxofibrosarkome

Tumore mit unterschiedlichen Verläufen, dzt. kein etabliertes Grading-System:

Hämangioperizytom
Synovialsarkom
Myxoides Chondrosarkom
Maligner Granularzelltumor
Malignes Mesenchymom
Eine Alternative ist das im deutschsprachigen Raum verwendete Grading-System nach Hartlapp et al.

Parameter	Charakterisierung	Bewertungszahl
Nekrosen	nein	0
	ja	1
Mitosen	< 3/10HPF	0
	3-20/10HPF	1
	> 20/10HPF	2
Malignitätsgrad	Bewertungszahl(Mitosen)	Bewertungszahl(Nekrosen)
Grad 1	0	0
	0	1
Grad 2	1	0
	1	1
	2	0
Grad 3	2	1

Folgende Subtypen werden um einen Grad erniedrigt (Maluspunkt):

- *gutdifferenziertes lipomähnliches Liposarkom
- *myxoides Liposarkom

Folgende Subtypen werden um einen Grad erhöht (Bonuspunkt):

- *alle Subtypen des Rhabdomyosarkoms
- *Neuroblastom
- *extraskeletales Ewingsarkom

Es ist im Befund anzugeben nach welchem Gradingssystem beurteilt wurde.

Unbedingt im Befund beurteilt werden müssen:

Verhalten zu mitresezierten umgebenden Strukturen und zu den Absetzungsrändern.
Hinweis für eine präexistente benigne Läsion (neurogene Neoplasien).

Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall sehr ungewöhnlich, außer bei Angiosarkomen, epithelioiden Sarkomen und Synovialsarkomen)

Ergebnisse der durchgeführten Zusatzuntersuchungen (Zusatzfärbungen histochemisch und immunhistochemisch, Elektronenmikroskopie, DNA Flow Zytometrie, Zytogenetik)

CAVE reaktive Läsionen können Weichteilsarkome imitieren:

Noduläre Faszitis

Proliferierende Faszitis

Intravaskuläre papilläre endotheliale Hyperplasie

Myositis ossificans

Panniculitis ossificans

Eine histopathologische Befundung muss als Ziel haben, jeden Fall einer spezifischen Entität der WHO-Klassifikation zuzuordnen, dennoch bleiben in der Weichteilpathologie auch nach Befragung von Experten einzelne Fälle, die nicht zuzuordnen sind und in diesen Fällen sollte eine beschreibende Wertung vorgenommen werden (z.B. niedrig-maligner mesenchymaler Tumor, wahrscheinlich keine Metastasierungstendenz oder zellreiches, spindelzelliges Sarkom, nicht weiter zuzuordnen, Grad I, Gesamtexzision mit 2cm Sicherheitsabstand ist anzustreben.). Eine Reduktion der Diagnostik auf „maligner Weichteiltumor, low oder high grade“ ist abzulehnen und wird keinesfalls der Biologie der ca. 150 Entitäten des WHO Atlas gerecht.

Die immunhistochemische Aufarbeitung ist ein unabdingbarer Bestandteil der Weichteilpathologie, die molekularbiologischen Untersuchungen spielen in der Routine eine untergeordnete Rolle.

Grundsätzlich muss das gesamte entnommene Gewebe vom Pathologen makroskopisch beurteilt werden, und es liegt in seiner Kompetenz, das Gewebe weiter aufzuteilen, um einerseits die histologische und andererseits zytogenetische und molekulare Untersuchungen zu ermöglichen. Auch wenn Gewebe für

ÖGP Qualitätsstandards in der Pathologie

Wissenschaft und Forschung entnommen wird, muss das unter Aufsicht des Pathologen geschehen, der die diagnostische Letztverantwortung trägt.

Für die Qualitätssicherung der histologischen Diagnostik sollte bei histologisch schwer einzuordnenden Läsionen eine konsiliarische Zweitbeurteilung eingeholt werden.

Quellenverweis

WHO Atlas Soft Tissue Tumors

WHO Atlas Tumors of the Peripheral Nerves

Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors

Virchows Arch 1999; 434: 187-191. Recommendations for the reporting of soft tissue sarcoma.

Coindre JM, Trojani M, Contesso G et al. Cancer 1986; 58: 306-309

Coindre JM, Terrier P, Bui NB et al. J Clin Oncol 1996; 14: 869-877

Trojani M, Contesso G, Coindre JM et al. Int J Cancer 1984; 33: 37-42