

Mesenchymale Tumore/Weichteilsarkome

Dr. med. Elise Gradhand, FRCPath

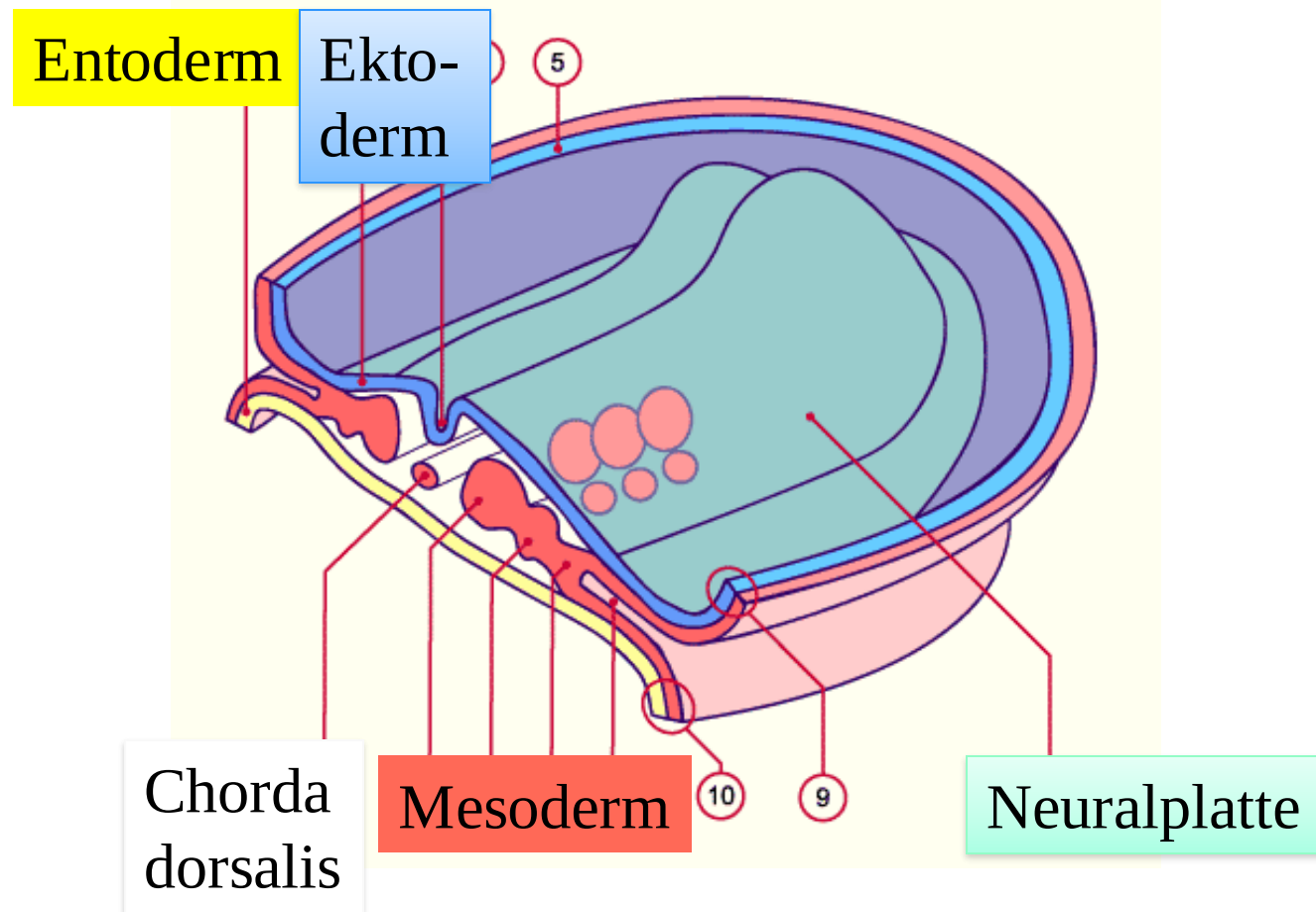


Lernziele

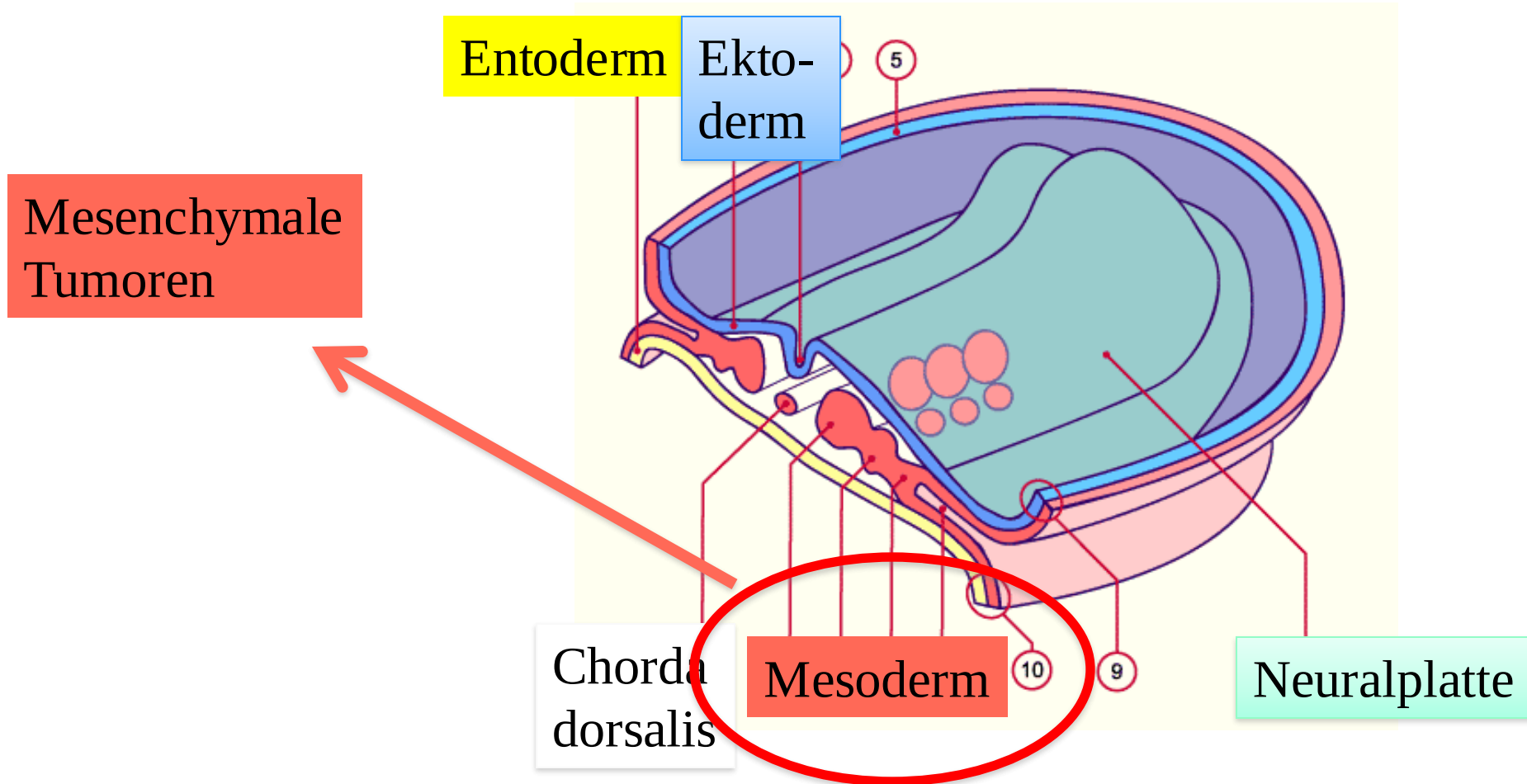
- wichtigste Gruppen und wichtigste Subtypen mesenchymaler Tumore kennen mit klinischen und histopathologischen Besonderheiten

HEUTE: Überblick + lipogen differenzierte Tumoren

Dreiblättrige Keimscheibe (Embryo ca 3. Woche)



Dreiblättrige Keimscheibe (Embryo ca 3. Woche)



Mesenchymale
Tumore/
Weichteiltumore

The diagram consists of a large blue oval on the left and a smaller yellow oval on the right. The blue oval is labeled 'Mesenchymale Tumore/ Weichteiltumore'. The yellow oval is labeled 'Sarkome'. A red arrow points from the text 'benigne oder lokal aggressiv' to the blue oval. Another red arrow points from the text 'maligne' to the yellow oval.

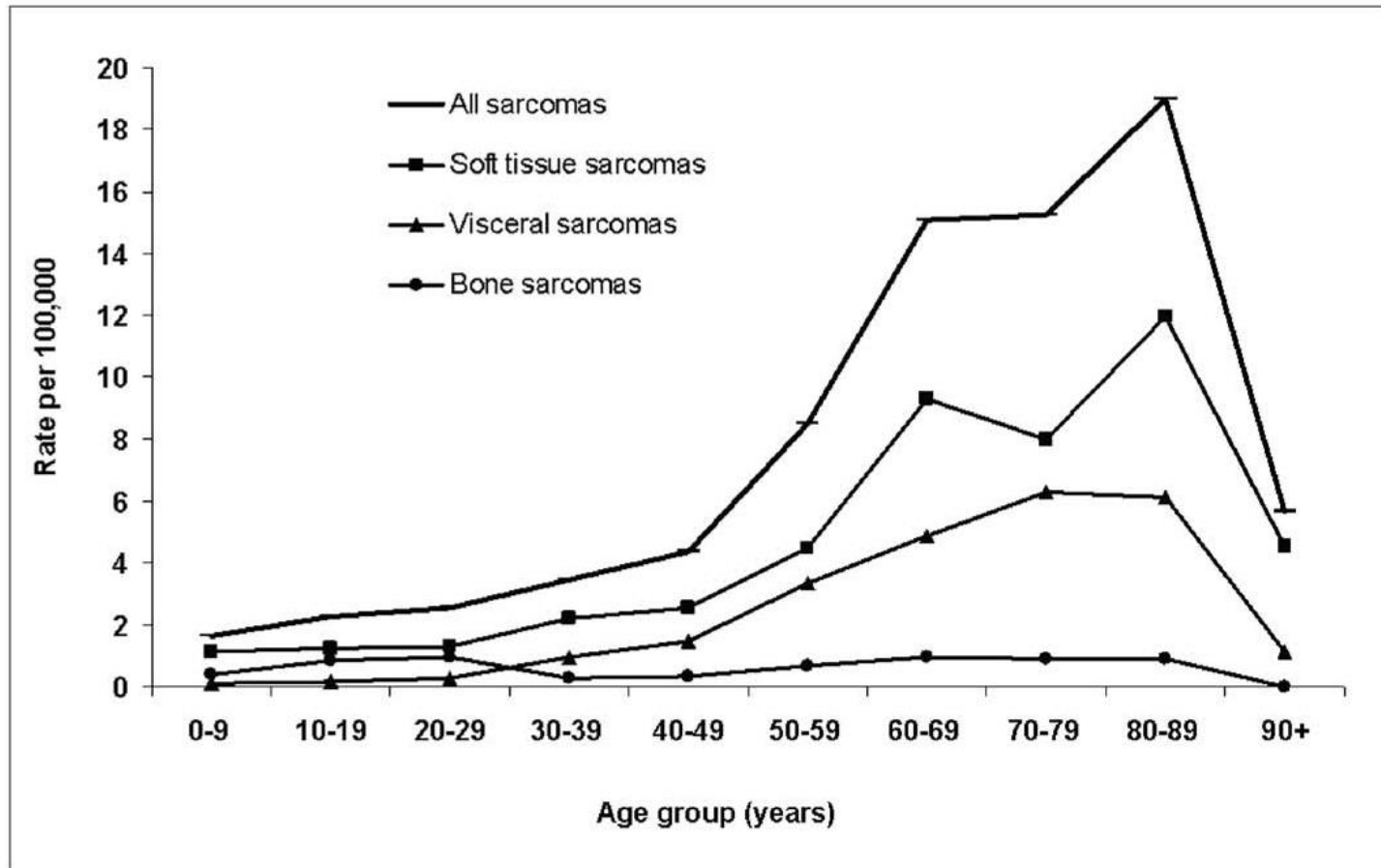
Sarkome

benigne oder lokal aggressiv

maligne

Epidemiologie von Sarkomen

(Rhône-Alpes 2005-2007; 6.000.000 Einwohner)



Ducimetière et al., PLoS ONE 6(8); 2011

Inzidenz von Sarkomen/Jahr: ~5/100.000
~ 4000 Neuerkrankungen in
Deutschland/Jahr

Inzidenz des Kolonkarzinoms
/Jahr:
~30/100.000

Lokalisation von Weichteilsarkomen

Untere Extremität: 40%

Stamm (Retroperitoneum/Abdomen) 30%

Obere Extremität: 15%

Kopf-Hals-Region: 15%

Schwierigkeiten in der Sarkom- diagnostik und -therapie

- > 60 verschiedene Entitäten
- Kleine Fallzahlen
- Geringer ärztlicher Erfahrungsschatz
- Definierende molekulare Diagnostik komplex
- nur wenige zielgerichtete Therapiekonzepte
- Geringe Rekrutierungsraten in klinischen Studien

Die adäquate Therapie von Sarkomen
steht und fällt mit der korrekten
histopathologischen Diagnose!

Klassifikation nach der histogenetischen Liniendifferenzierung

Zytomorphologisches Muster (Zell-Morphologie)

+

Histologisches Muster (Wachstumsmuster)

+

Extrazelluläre Matrix (Fibrose, myxoides Stroma etc)

+

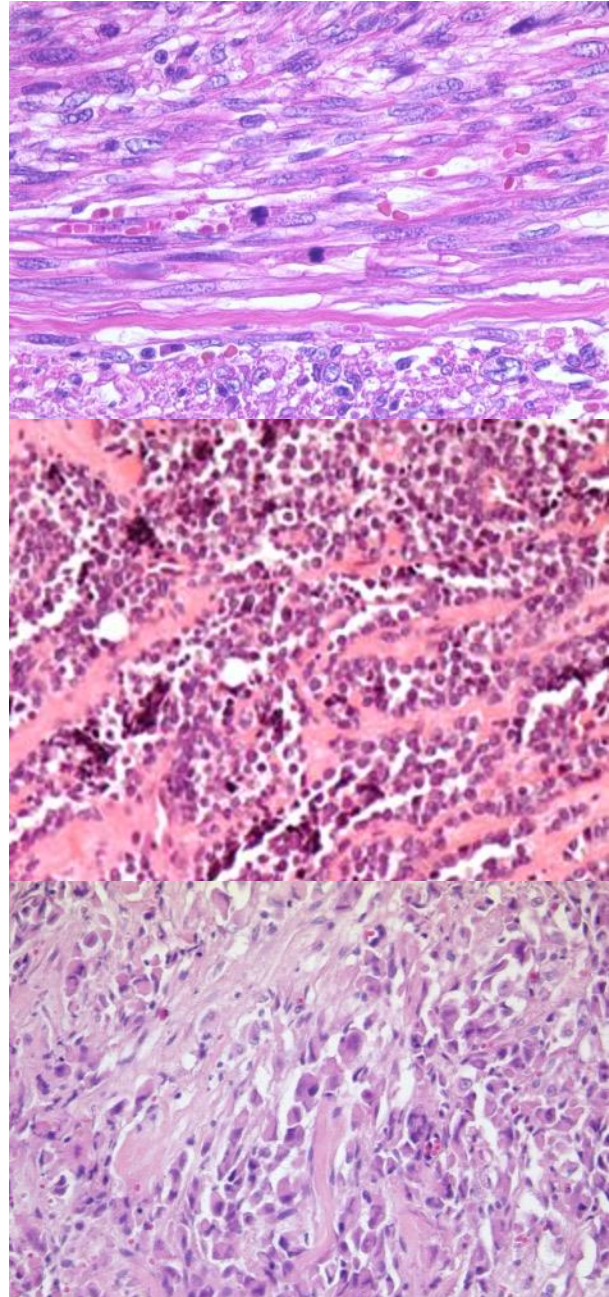
Immunhistochemisches Expressionsprofil

+

Molekulargenetische Befunde (Genfusionen, Amplifikationen
etc)

Zytomorphologische Muster

- *spindelzellig*
- *klein-blau-rundzellig*
- *epitheloid*



DIFFERENZIERUNGSRICHTUNGEN BEI SARKOMEN

Differenzierungsrichtungen bei Sarkomen

- adipozytär
- fibroblastär/myofibroblastär
- fibrohistiozytär
- glattmuskulär
- skelettmuskulär
- vaskulär
- perizytär
- chondrogen
- ossär
- unsichere Differenzierungsrichtung

Mesenchymale Tumore

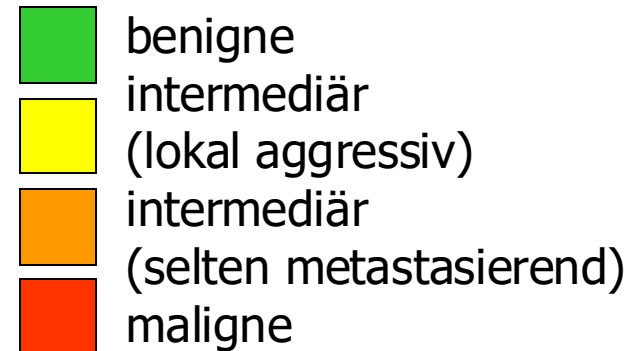
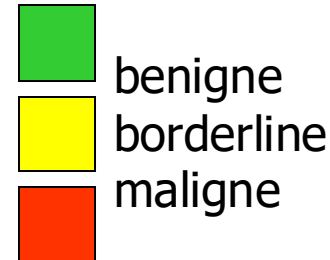
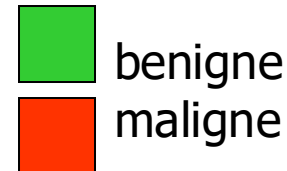
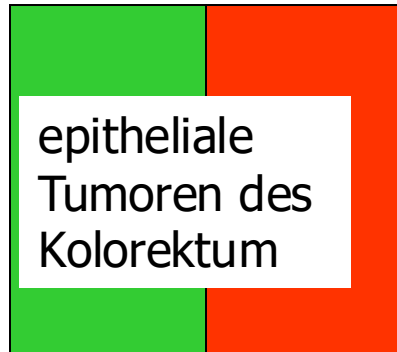
benigne

- Lipom
- Fibrom
- Leiomyom
- Rhabdomyom
- (Osteo-)Chondrom
- (Osteoid-)Osteom
- Hämangiom

maligne

- Liposarkom
- Fibrosarkom
- Leiomyosarkom
- Rhabdomyosarkom
- Chondrosarkom
- Osteosarkom
- Angiosarkom

Dignitätsbeurteilung von Tumoren

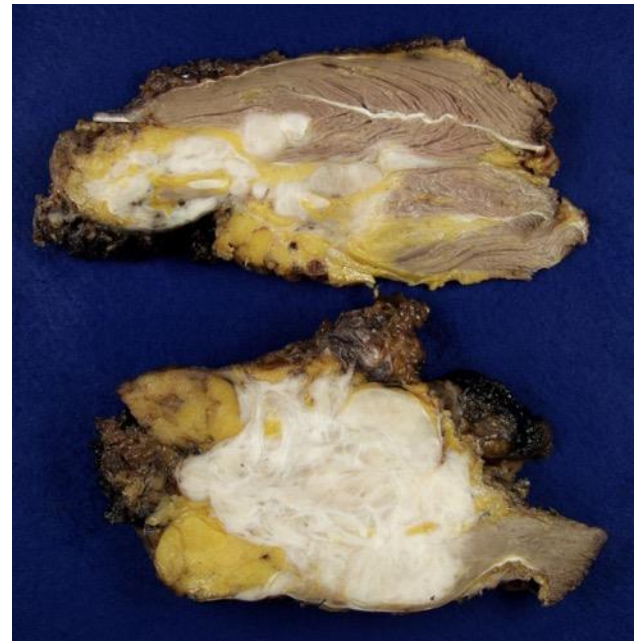


Dignität I

- Benigne (gutartig)
 - keine Lokalrezidive
 - Heilung durch vollständige Entfernung (R0)
 - Selten: nicht destruktive Rezidive
 - Sehr selten ($<1/50000$ Fälle):
Metastasen
 - Beispiel: Lipom

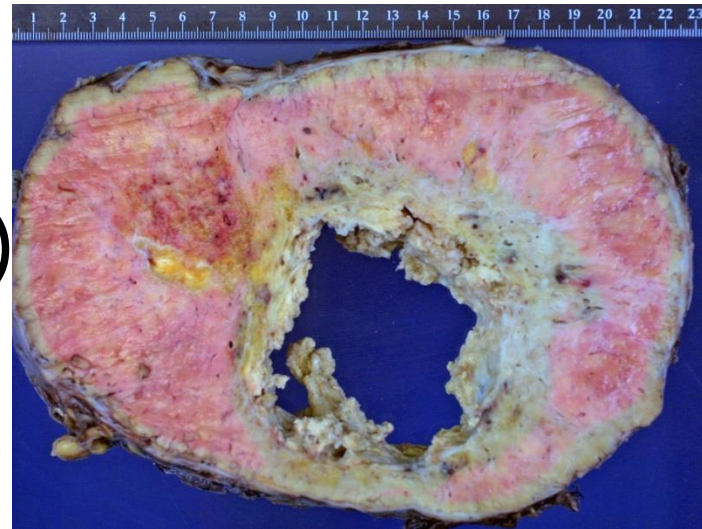
Dignität II

- Intermediär (lokal aggressiv)
 - Häufige Lokalrezidive
 - Infiltrativ, lokal destruierend (zerstörend)
 - Entfernung mit weitem Sicherheitsabstand
 - Keine Metastasen
 - Beispiel:
Desmoidfibromatose



Dignität III

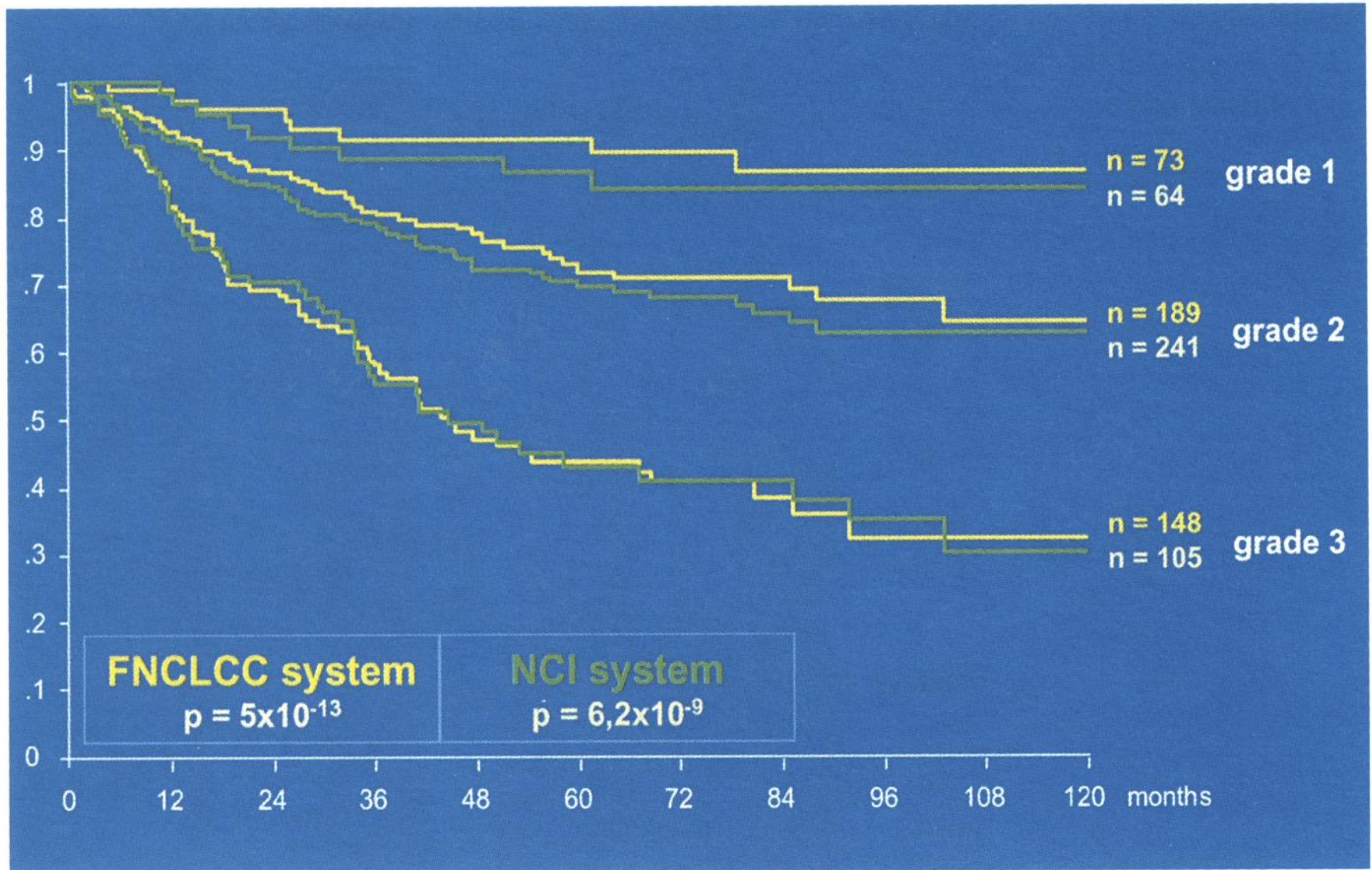
- Intermediär (selten metastasierend)
 - oft lokal aggressiv
 - Fernmetastasen in seltenen Fällen (<2% der Fälle)
 - Risiko für Metastasen morphologisch nicht vorhersagbar
 - Beispiel: Solitärer fibröser Tumor (SFT)



Dignität IV

- Maligne (bösartig)
 - lokal destruierendes Wachstum
 - Häufig Lokalrezidive
 - Risiko für Fernmetastasen:
 - Grad 1+2-Sarkome: 2-10%
 - Grad 3-Sarkome: 20-100%
 - Adjuvante Radio-/Chemotherapie
 - Beispiele: dedifferenziertes Liposarkom
Leiomyosarkom etc.

Der Malignitätsgrad eines Sarkoms bestimmt sein biologisches Verhalten!



Tumour differentiation

Score 1:

sarcomas closely resembling normal adult mesenchymal tissue (e.g., low grade leiomyosarcoma).

Score 2:

sarcomas for which histological typing is certain (e.g., myxoid liposarcoma).

Score 3:

embryonal and undifferentiated sarcomas, sarcomas of doubtful type, synovial sarcomas, osteosarcomas, PNET.

Mitotic count

Score 1: 0-9 mitoses per 10 HPF*

Score 2: 10-19 mitoses per 10 HPF

Score 3: ≥ 20 mitoses per 10 HPF

Tumour necrosis

Score 0: no necrosis

Score 1: $< 50\%$ tumour necrosis

Score 2: $\geq 50\%$ tumour necrosis

Histological grade

Grade 1: total score 2,3

Grade 2: total score 4,5

Grade 3: total score 6, 7, 8

Graduierung von Sarkomen

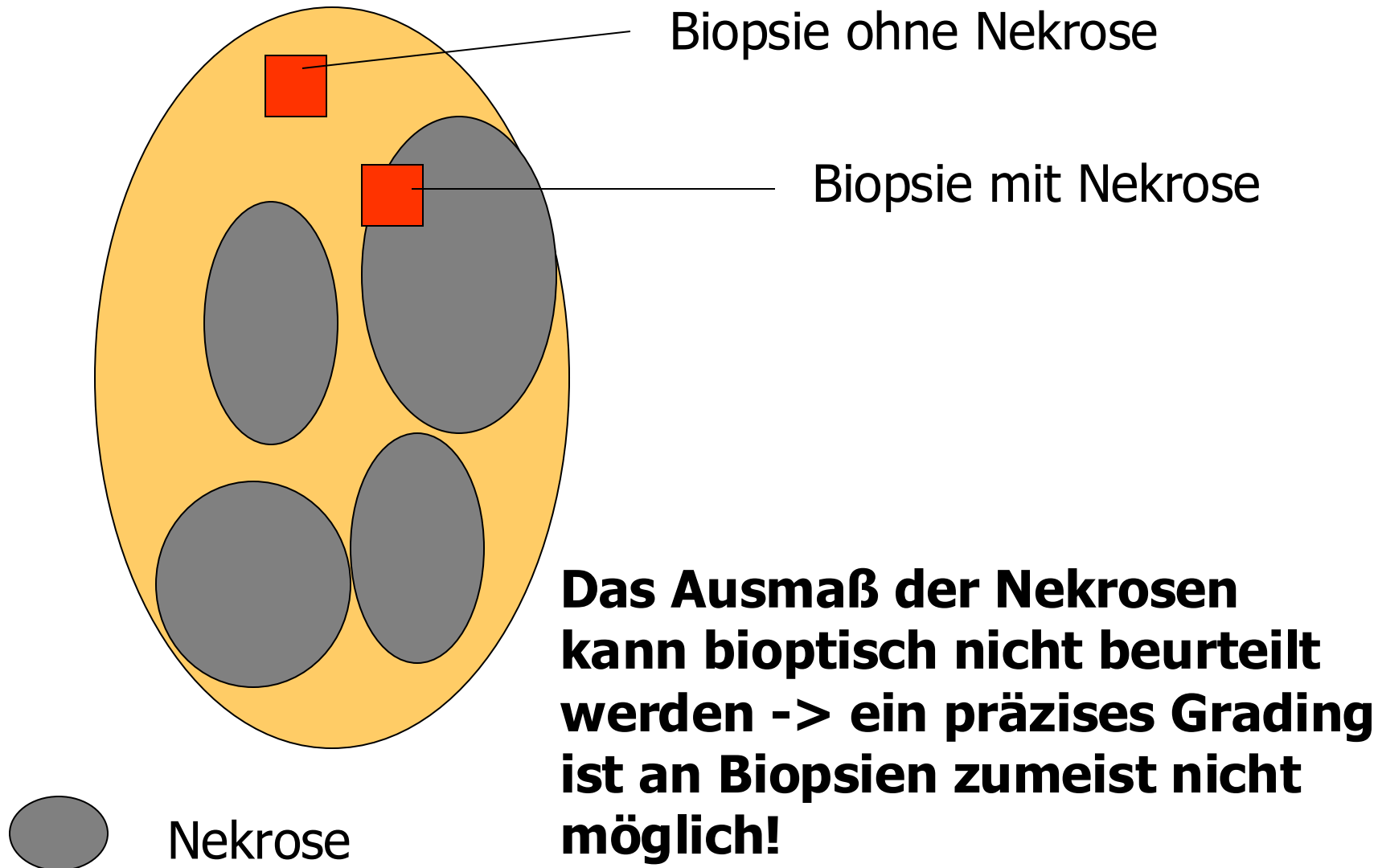
1. Ähnlichkeit zum Ausgangsgewebe
2. Zahl der Kernteilungen pro Gesichtsfeld = Mitosen
3. Ausdehnung von Gewebsuntergängen = Nekrosen

-> **Malignitätsgrad: 1+2+3**

Histological type	NCI grading system	FNCLCC grading system
Well differentiated liposarcoma	1+(*)	1
Myxoid liposarcoma	1+	2
High grade myxoid liposarcoma (round cell liposarcoma)	2-(**) 3	3
Pleomorphic liposarcoma	2 3	3
Dedifferentiated liposarcoma		3
Fibrosarcoma		
Well differentiated	1+	1
Conventional	2	2
Poorly differentiated	3	3
Pleomorphic sarcoma (MFH, pleomorphic type)		
With storiform pattern	2	2
Patternless pleomorphic sarcoma	3	3
With giant cells		3
With prominent inflammation		3
Myxofibrosarcoma (MFH, myxoid-type)	1+ 2 3	2
Leiomyosarcoma		
Well differentiated	1+	1
Conventional	2	2
Poorly differentiated / pleomorphic / epithelioid	3	3
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	2 3	3
Embryonal / alveolar rhabdomyosarcomas	3	3
Myxoid chondrosarcoma	1 2 3	
Mesenchymal chondrosarcoma	3	3
Osteosarcoma	3	3
Ewing sarcoma / PNET	3	3
Synovial sarcoma	2 3	3
Epithelioid sarcoma	2 3	
Clear cell sarcoma	2 3	
Angiosarcoma	2 3	

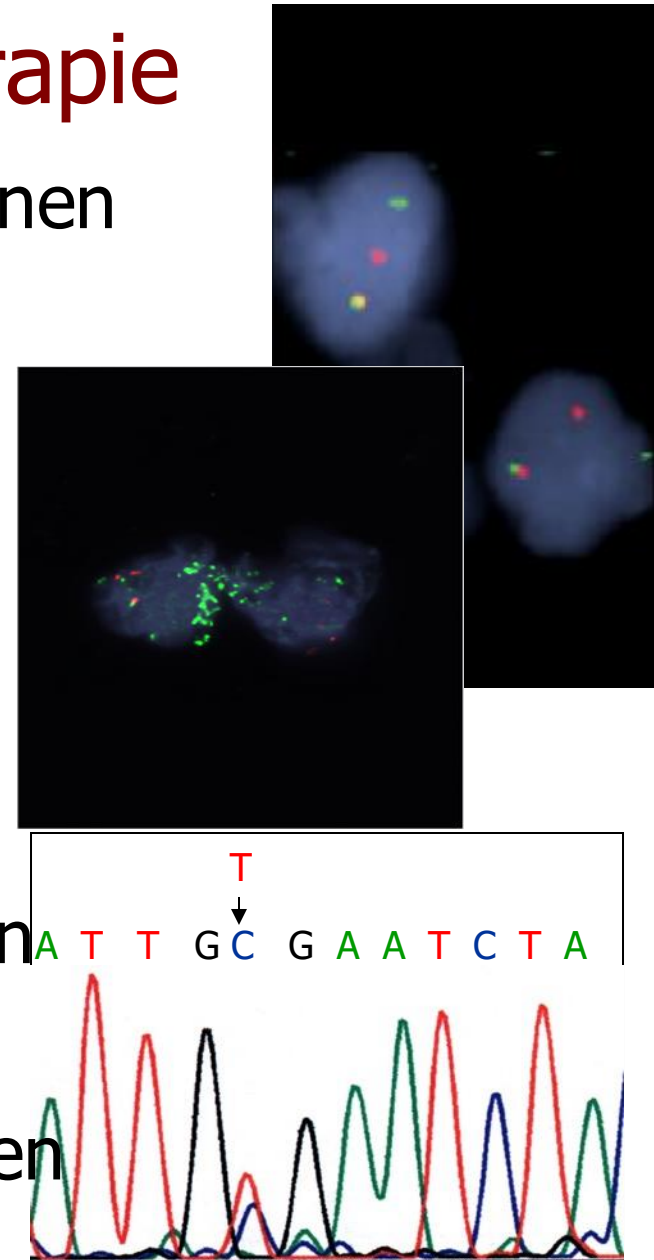
Bestimmte Sarkom-
arten haben festgelegte
Graduierungen!

Kann man an Biopsien graduieren?



Genetik von Sarkomen als Schlüssel zur Diagnostik und Therapie

- Spezifische reziproke Translokationen
- Mehr oder weniger spezifische Amplifikationen
- Spezifische somatische Mutationen
- Unspezifische komplexe Karyotypen



Lipogen differenzierte Tumoren

Lipom

- benigne
- meist scharf begrenzt, oberflächlich lokalisiert
- Alter 40-60 Jahre

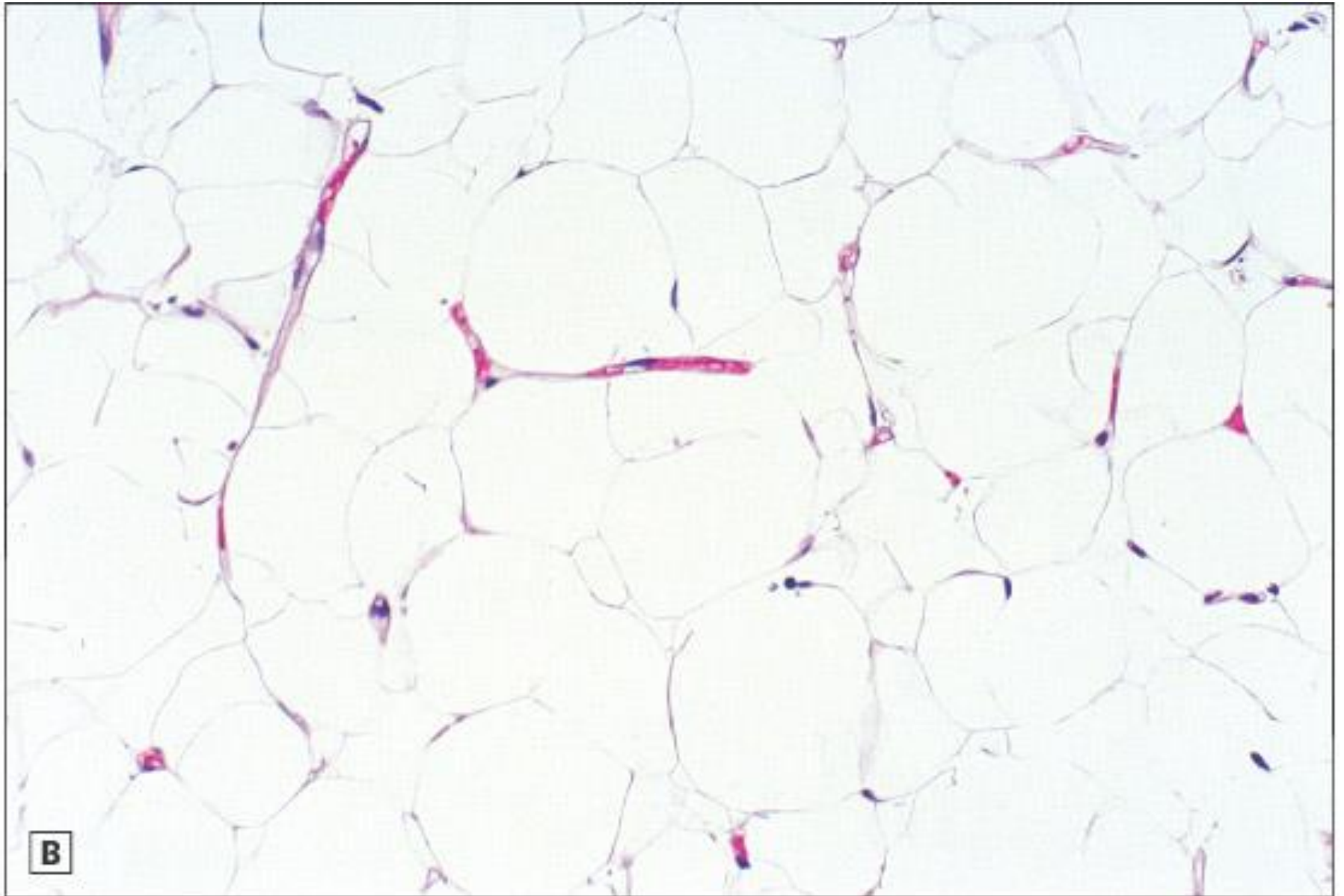
Atypischer lipomatöser Tumor

- entspricht oberflächlich lokalisiertem G1 Liposarkom, häufig Wade
- lokal aggressiv, keine Metastasen
- Alter ca 60 Jahre

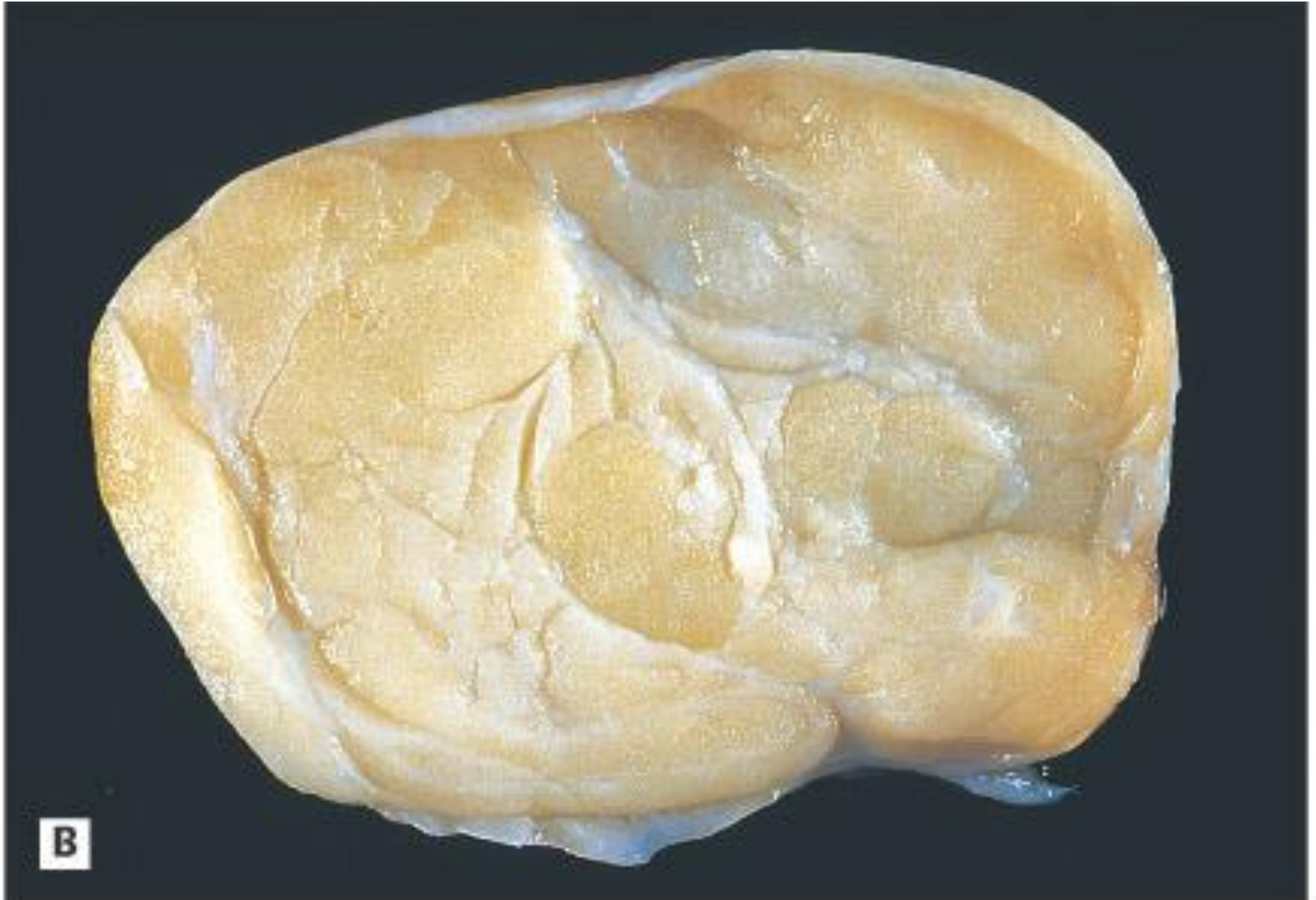
Lipom



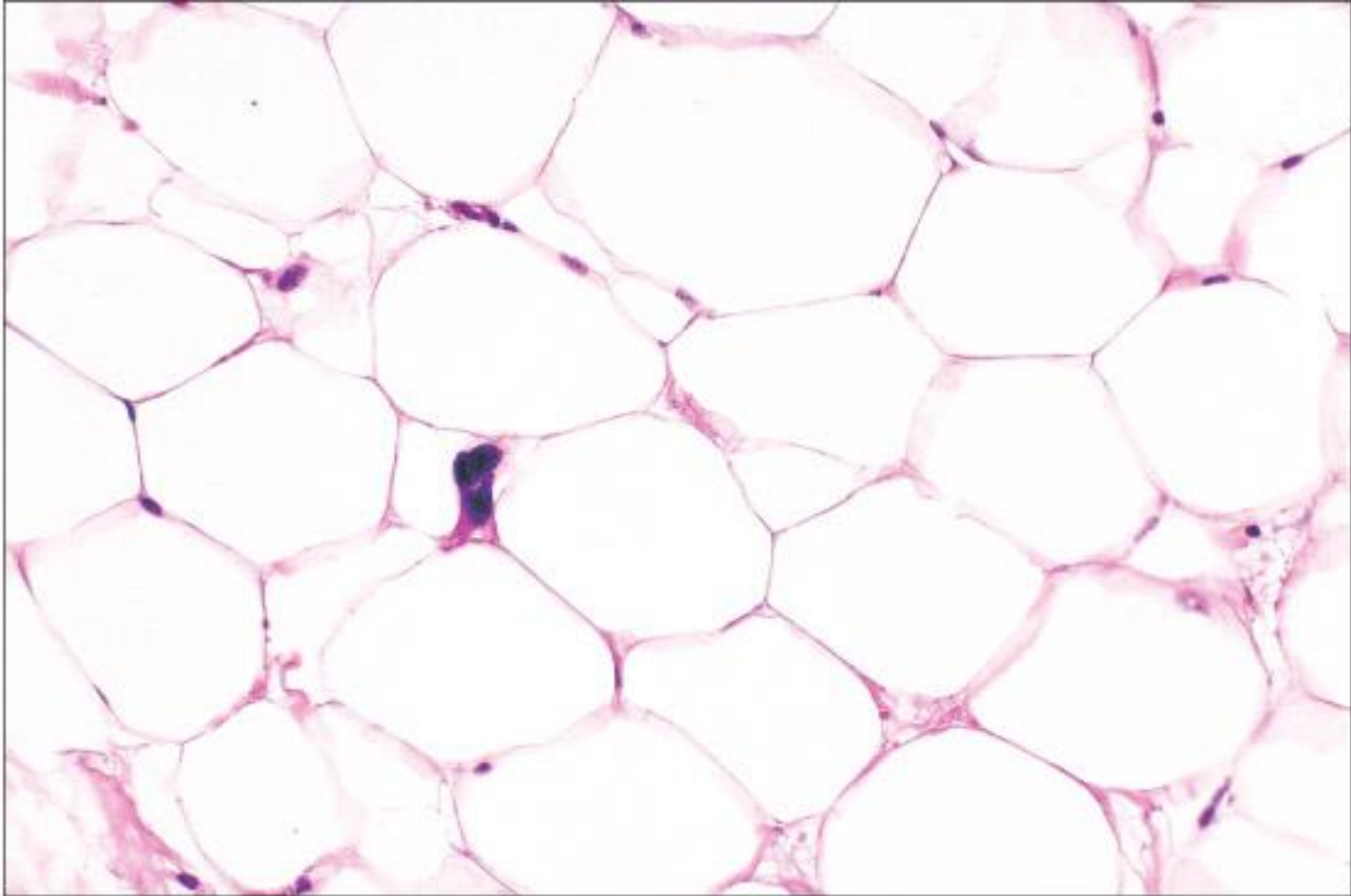
Lipom



Atypischer lipomatöser Tumor



Atypischer lipomatöser Tumor



2 Typen von Liposarkomen

„gewöhnliches“

MDM2-Amplifikation

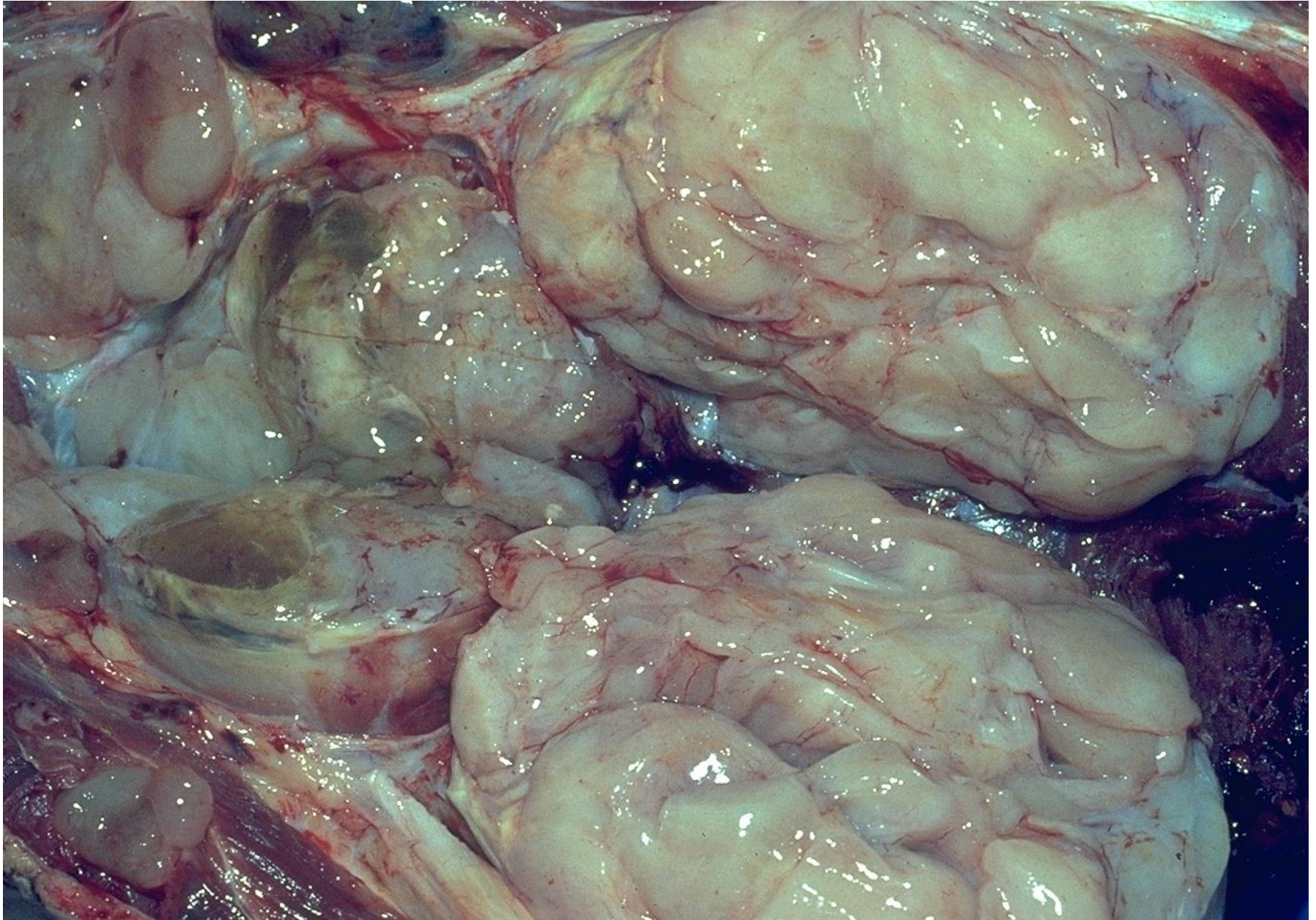
- G1 gut differenziertes Liposarkom
- dedifferenziertes Liposarkom (G3)
- meist retroperitoneal
- 20% der G3 Tumoren mit Metastasen
- 30% 5-Jahres-Überleben für G3 Tumoren

„myxoides“

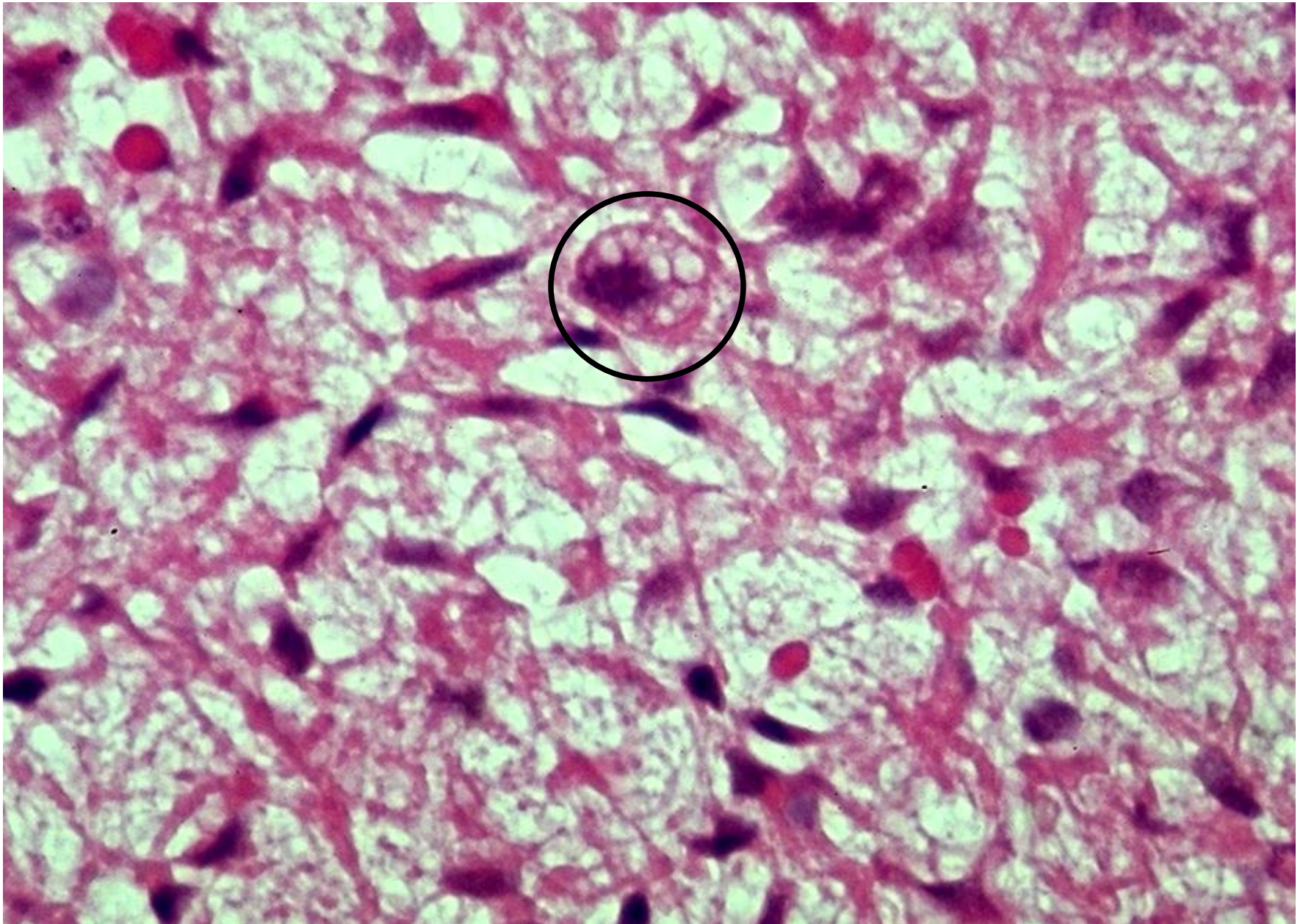
**FUS-CHOP(DDIT3)-
Translokation**

- G1 myxoides Liposarkom
- G3 Rund-Zell Liposarkom
- Patienten Alter 40-50 Jahre
- 20% aller Liposarkome
- meist tiefe Lokalisation in den Extremitäten
- 1/3 zeigen Metastasen

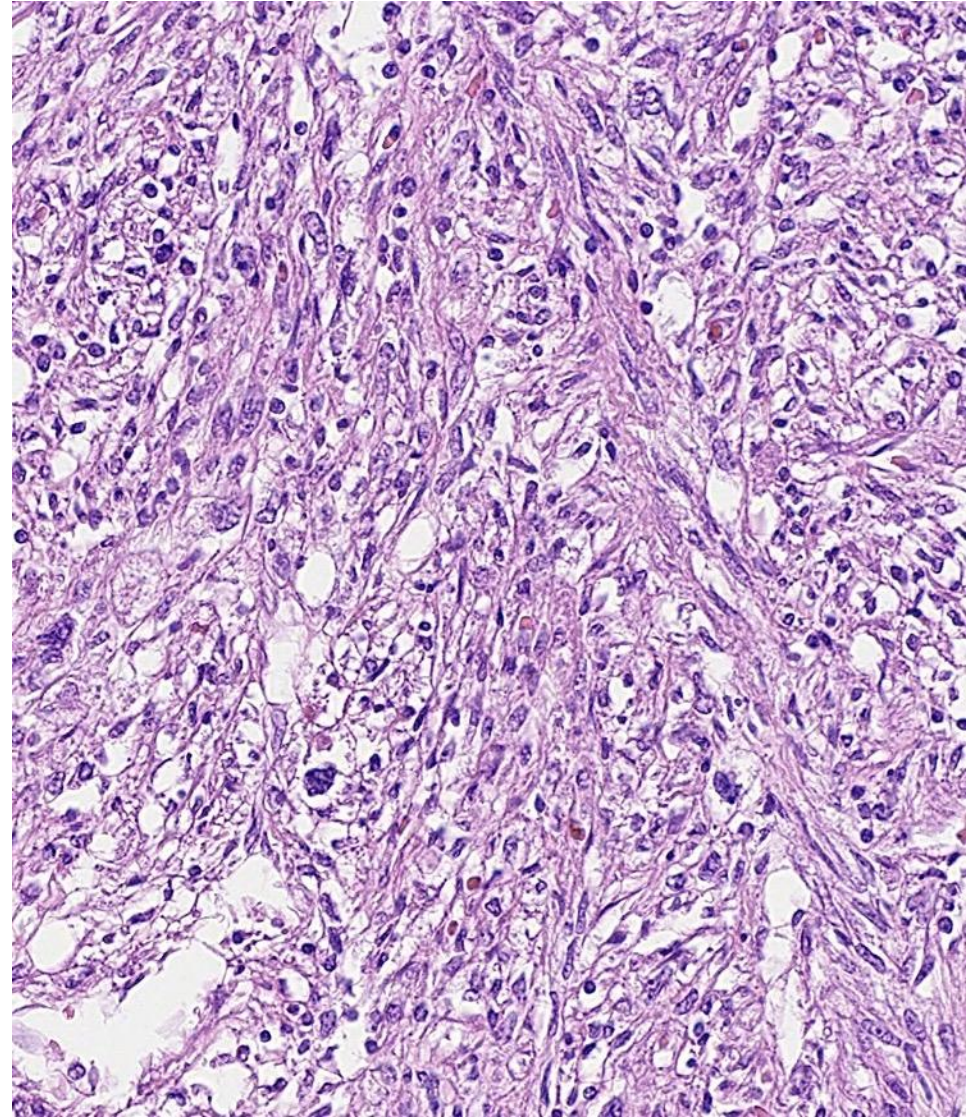
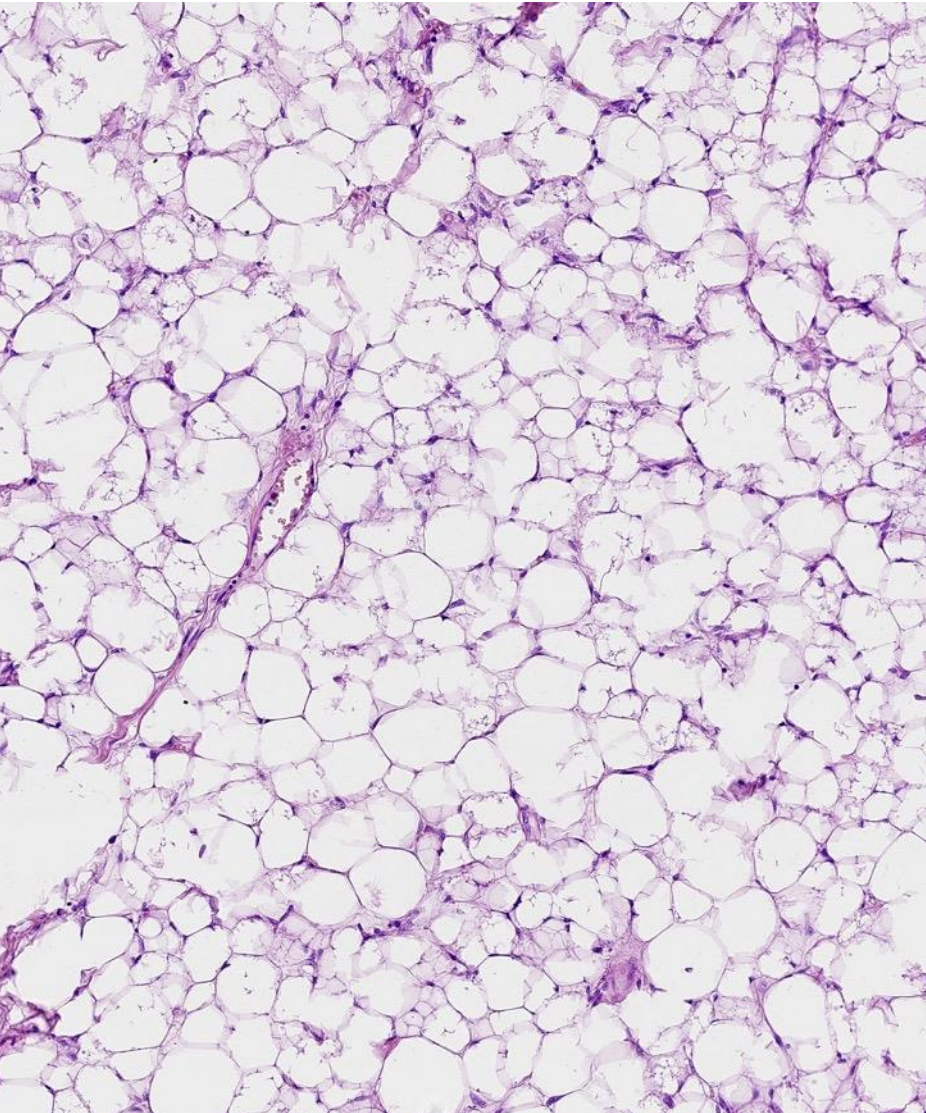
Dedifferenziertes Liposarkom



Liposarkom - Lipoblast



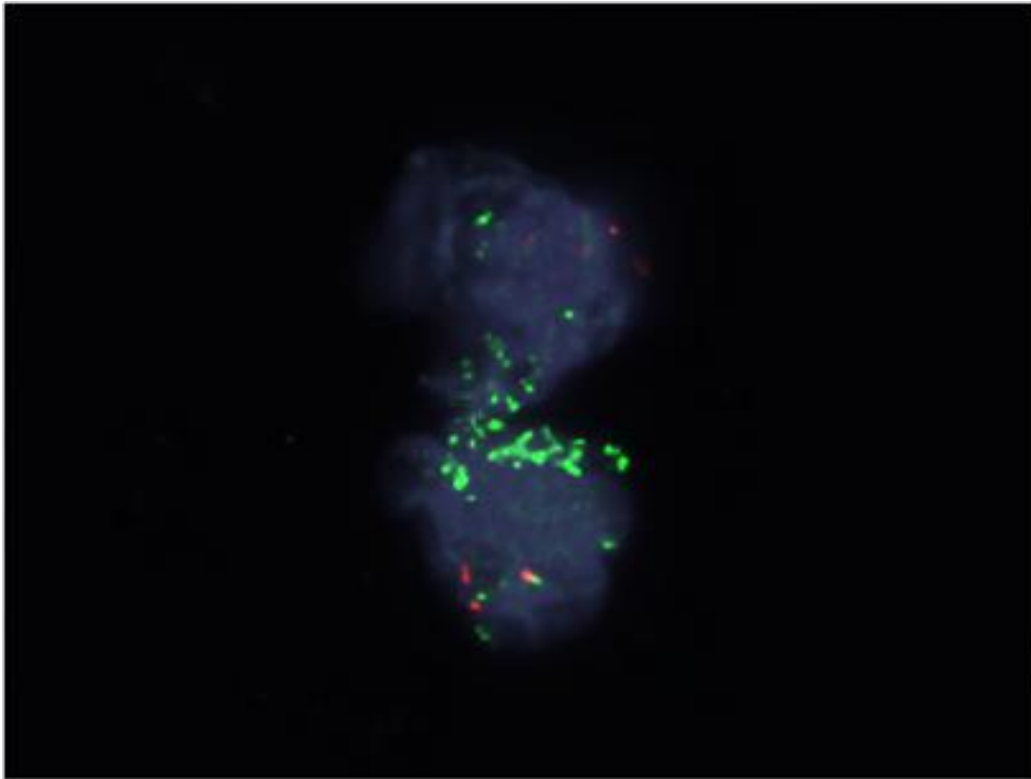
Dedifferenziertes Liposarkom



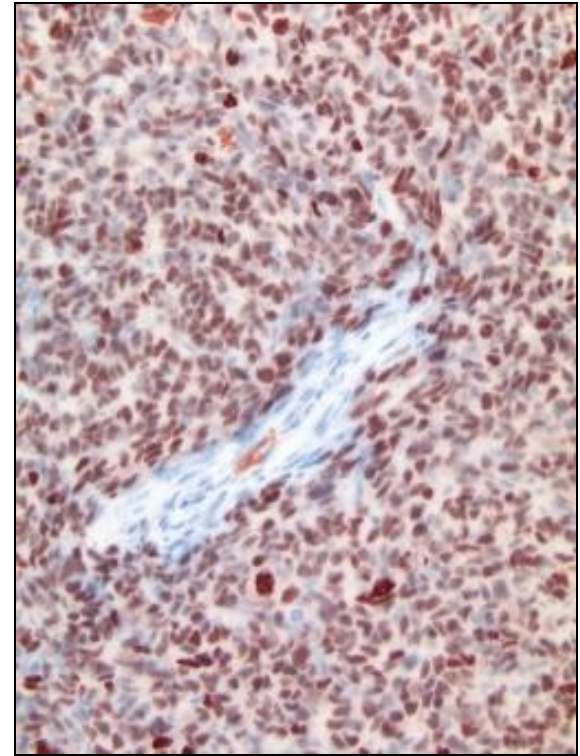


1127620 14

Chromosomale Amplifikation des MDM2-Gens in G1-G3 Liposarkomen

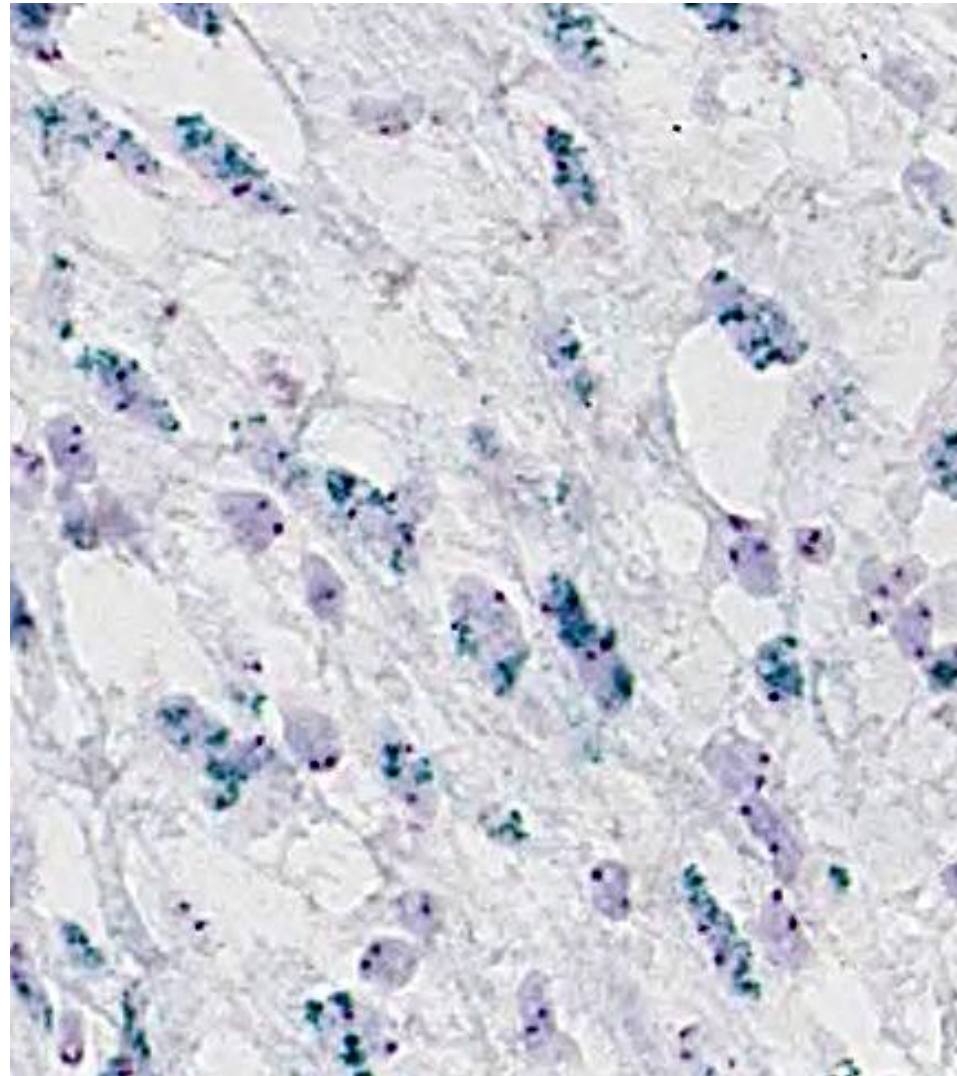
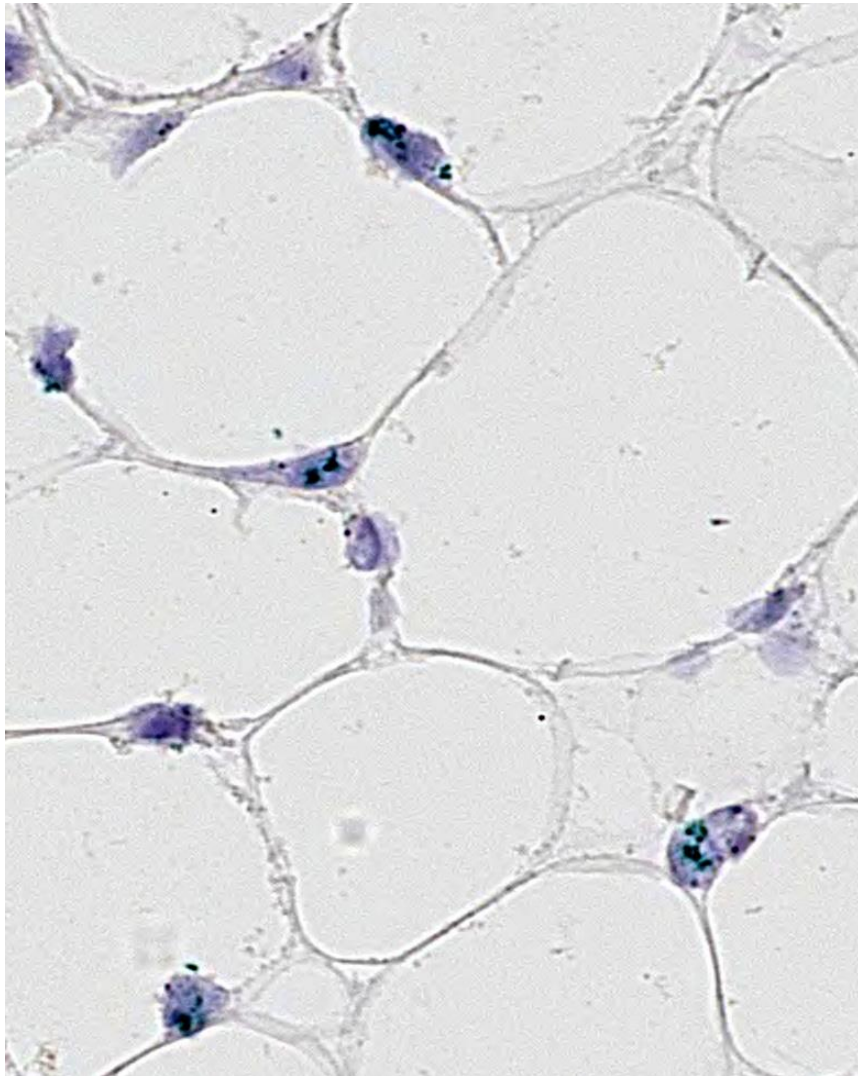


MDM2 - FISH

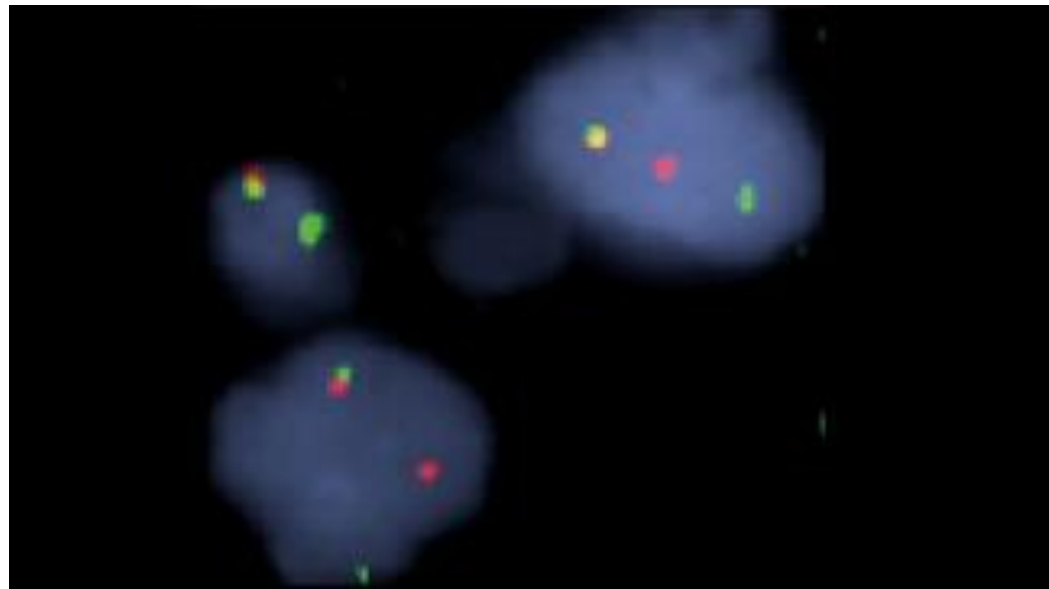
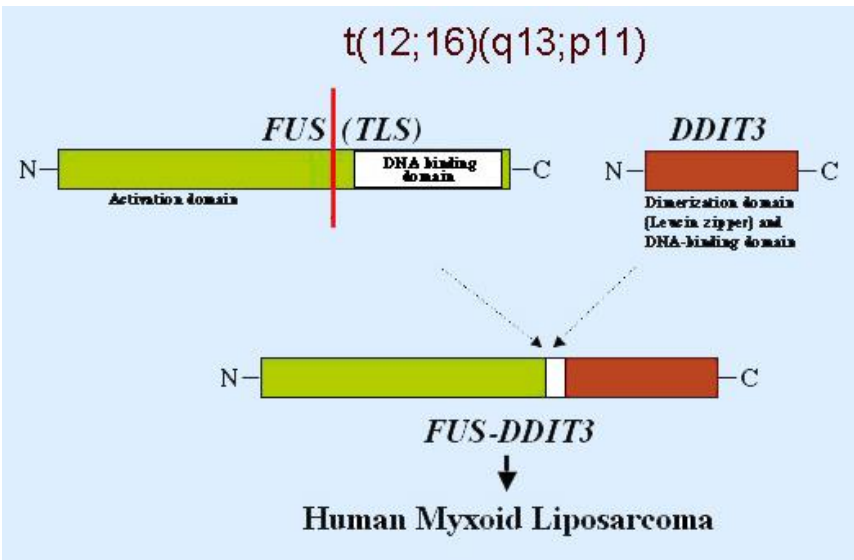


MDM2 - Immunhistochemie

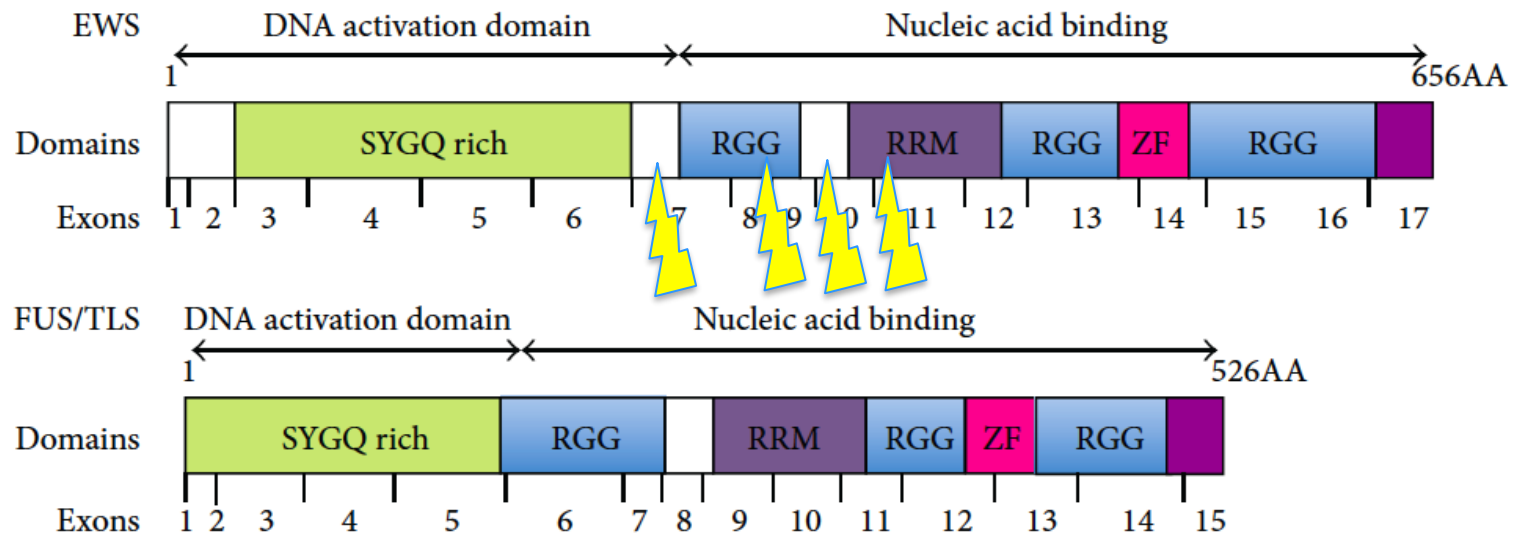
MDM2 In Situ Hybridisierung



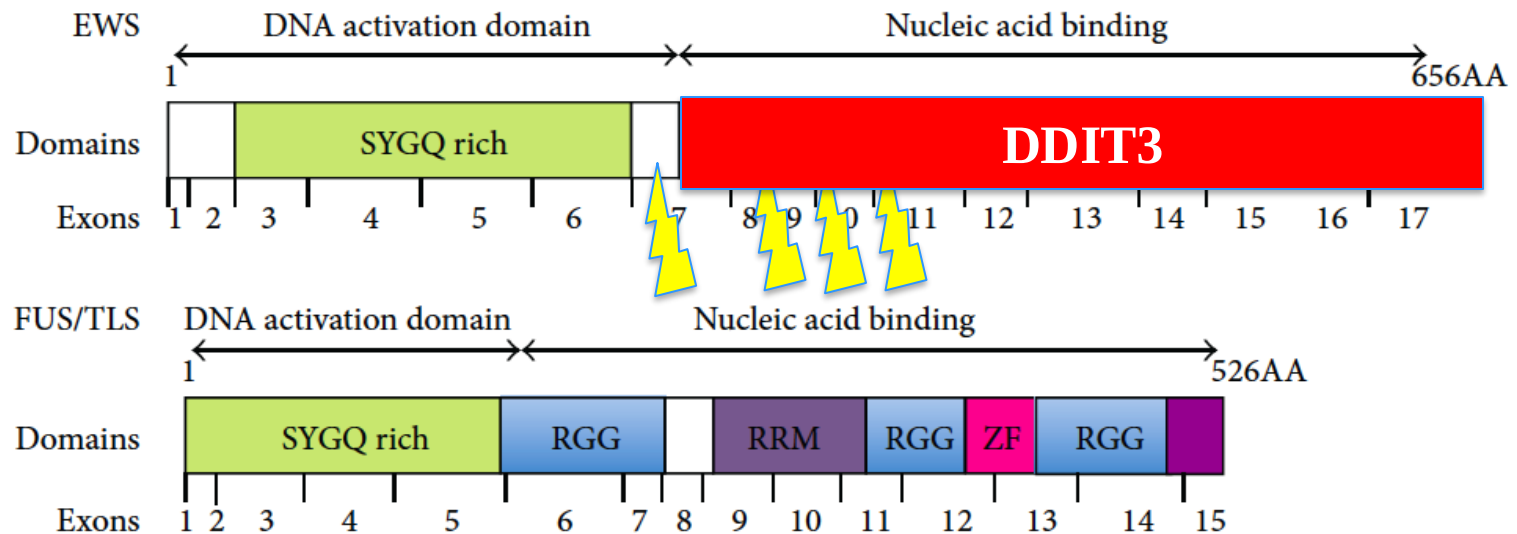
Myxoide + Rund-Zell Liposarkome haben eine balancierte FUS-CHOP(DDIT3) Gen-Translokation



TET Familie (RNA- und DNA-bindende Proteine)



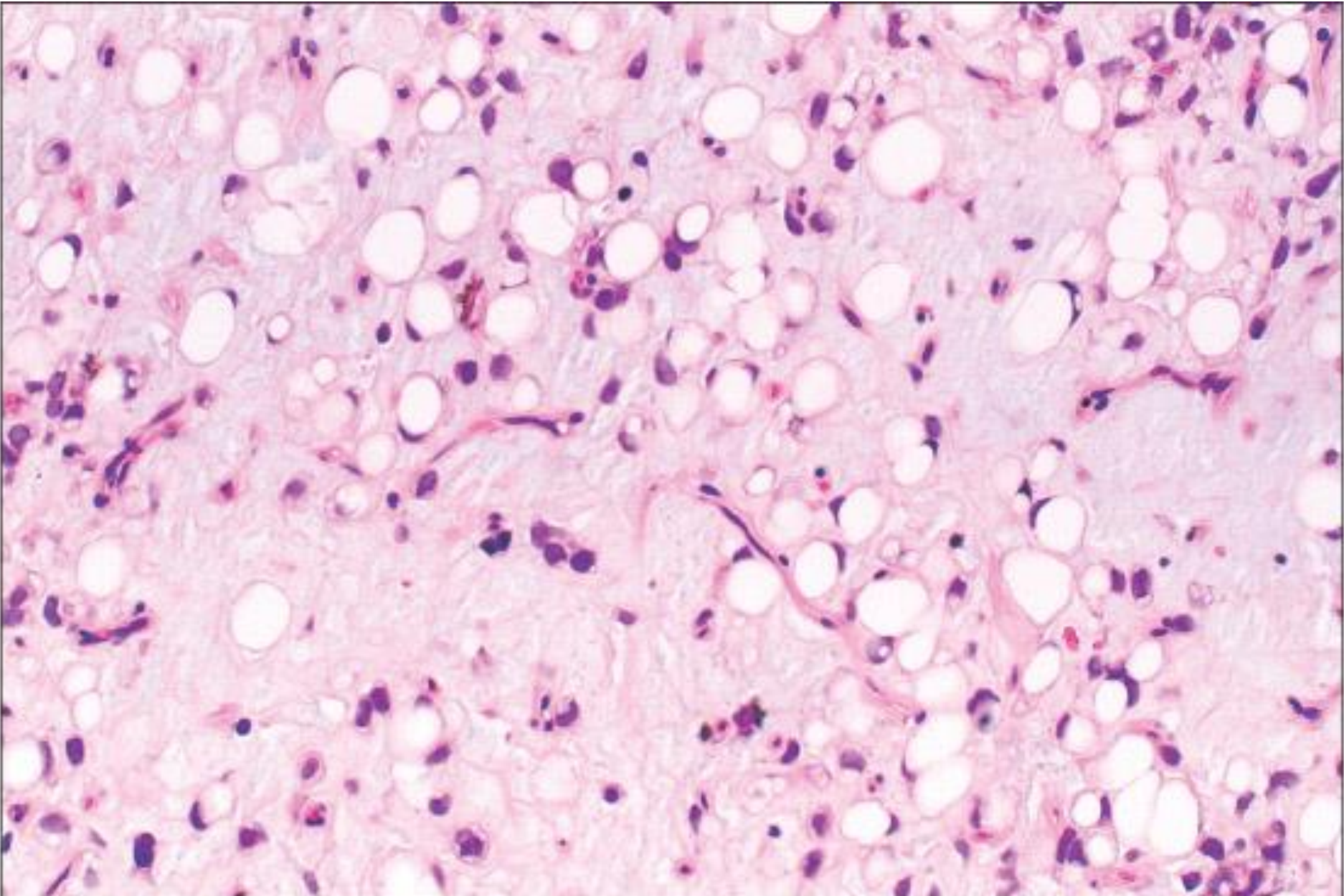
TET Familie (RNA- and DNA-bindende Proteine)



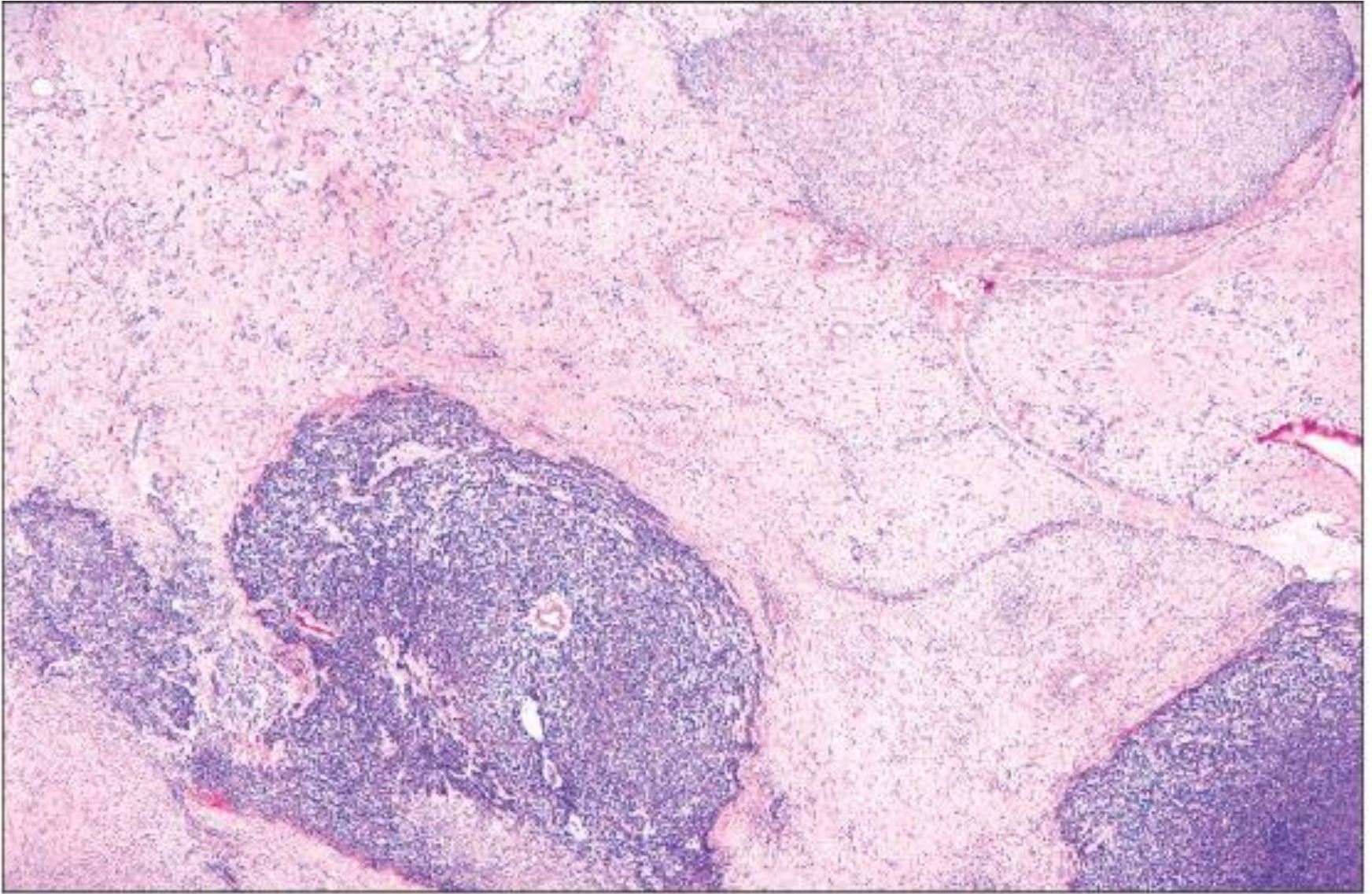
Myxoides Liposarkom



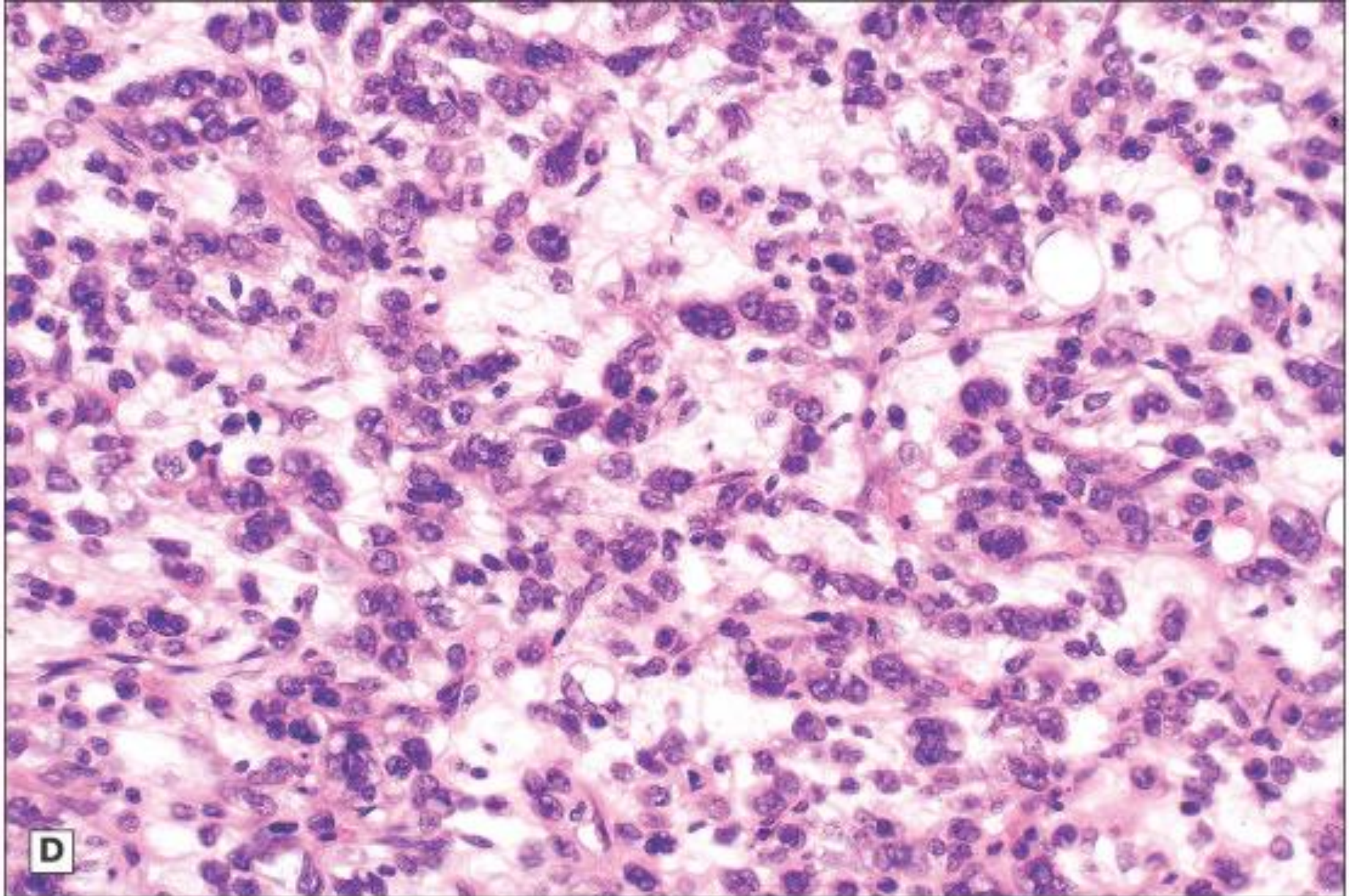
Myxoides Liposarkom



Myxoides Liposarkom mit Übergang in Rund-Zell Liposarkom



Rund-Zell Liposarkom



Zusammenfassung/Quiz

Sarkome sind seltener als
epitheliale Tumoren.

Richtig / Falsch

?

Zusammenfassung/Quiz

Dedifferenzierte Liposarkome sind meist im Kopf-Hals-Bereich zu finden.

Richtig /Falsch

?

Zusammenfassung/Quiz

Liposarkome treten häufig bei
Adoleszenten/jungen Erwachsenen auf.

Richtig /Falsch

?

Zusammenfassung/Quiz

Bei manchen Sarkomen kann keine eindeutige Liniendifferenzierung nachgewiesen werden.

Richtig /Falsch

?