



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Moderne Konzepte der Pathogenese der Weichgewebetumoren

Bode, Beata

Abstract: Die Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zur Pathogenese der Weichteilneoplasien führten zu Anpassungen unseres Verständnisses der Biologie und der Klinik dieser Tumoren. Immunhistochemie und Molekulargenetik gehören zu modernen histopathologischen Methoden und werden routinemässig in der minimalinvasiven Diagnosestellung der Weichteiltumoren als Grundlage für die Planung der Therapie angewendet.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-65160>

Journal Article

Originally published at:

Bode, Beata (2012). Moderne Konzepte der Pathogenese der Weichgewebetumoren. Schweizer Zeitschrift für Onkologie, (2):6-11.

Moderne Konzepte der Pathogenese der Weichgewebetumoren

Konsequenzen für die histopathologische Diagnostik

Die Erkenntnisse der letzten Jahrzehnte zur Pathogenese der Weichteilneoplasien führten zu Anpassungen unseres Verständnisses der Biologie und der Klinik dieser Tumoren. Immunhistochemie und Molekulargenetik gehören zu modernen histopathologischen Methoden und werden routinemässig in der minimalinvasiven Diagnosestellung der Weichteiltumoren als Grundlage für die Planung der Therapie angewendet.

BEATA BODE



Beata Bode

Weichteilneoplasien stellen histologisch eine sehr heterogene Tumorgruppe mit einer Vielzahl benignen und malignen Entitäten dar. Sarkome wurden in der Vergangenheit häufig als eine einzige, nicht weiter in Subtypen unterteilte Geschwulstklasse angesehen. Die letzten Jahrzehnte lieferten umfangreiche neue Erkenntnisse hinsichtlich der Pathogenese der Weichteilneoplasien mit Charakterisierung von meist spezifischen, reproduzierbaren genetischen Aberrationen bei zahlreichen Entitäten (1–3). Diese Ergebnisse finden zurzeit ihre Anwendung vor allem im Bereich der histopathologischen Diagnostik. Sie werden aber zunehmend Grundlage für die Entwicklung optimierter, dem jeweiligen Tumortyp angepasster Therapieoptionen, wie wir es bei der zielgerichteten (targeted) Anwendung von Imatinib als c-kit-Inhibitor bei gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) erlebt haben.

Epidemiologie

Die malignen Weichteilneoplasien sind im Vergleich zu Karzinomen und hämatologischen Neoplasien selten und stellen weniger als 1% aller Malignome dar. Die erwartete Inzidenz der Sarkome beträgt zirka 25

bis 30 Fälle pro 1 000 000 Einwohner (3, 4); somit ist in der Schweiz mit etwa 200 bis 240 Neudiagnosen im Jahr zu rechnen. Die benignen Formen der Weichteiltumoren, wie Lipome und Hämangiome, sind hingegen häufig, schätzungsweise 100- bis 200-mal häufiger als die malignen. Gemäss der geltenden WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren (4) unterscheidet man zwischen mehr als 100 verschiedenen Entitäten, wobei einige davon noch zusätzlich als morphologische Varianten auftreten oder auch überlappende mikroskopische Eigenschaften zeigen können. Dementsprechend kann die Erfahrung der Zentren mit einer geringen Anzahl von Proben primärer Weichteilneoplasien begrenzt sein. Die endgültige histopathologische Diagnosestellung ist bei den nicht vollumfänglich verfügbaren, qualitativ hochwertigen diagnostischen Instrumenten (FISH, PCR) nicht immer möglich.

Klassifikation der Weichteilneoplasien

Die Weichteilneoplasien werden heute immer noch grundsätzlich aufgrund der mikroskopischen Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit normalen Gewebetypen benannt und klassifiziert – beispielsweise das Angiom (Angiosarkom) wegen der Ähnlichkeit zu Gefässen respektive Endothelien, das Leiomyom (Leiomyosarkom) analog zu glatter Muskulatur, das Rhabdomyom (Rhabdomyosarkom), das mikroskopisch an quergestreifte Muskulatur erinnert, das Lipom (Liposarkom) in der Analogie zum Fettgewebe. Das Konzept der Vorläuferzelle (cell of origin) für Weichgewebetumoren musste in den letzten Jahren aufgrund der Entdeckungen der tumorspezifischen, reproduzierbaren genetischen Aberrationen revidiert und angepasst werden. So entspricht das Liposarkom nicht einer einzelnen Entität eines malignen

ABSTRACT

Modern concepts of pathogenesis of soft tissue tumors

Our understanding of the pathogenesis of soft tissue tumors has changed enormously in the recent decades due to the growing insight into the molecular mechanism of the origin of this heterogeneous group of tumors. New diagnostic immunohistochemical and genetic tools have been developed according to these findings. Their implementation in the routine histopathological diagnostics enables minimally invasive diagnostic approach to soft tissue neoplasias as the basis for the therapy planning.

Keywords: Soft tissue tumors; sarcoma; histopathology.

mesenchymalen, adipozytär differenzierten Tumors, sondern vielmehr einer Gruppe von drei Krankheiten mit völlig unterschiedlichem genetischem Hintergrund (Abbildung 1), unterschiedlichen klinischen Präsentationen und Verläufen. Es gilt zwar für einige wenige Weichteiltumore, dass sie in enger Nachbarschaft des morphologisch ähnlichen, normalen Gewebes auftreten (z.B. vaskuläre murale Leiomyosarkome, oder neurogene Tumore), die meisten jedoch treten in einer histogenetisch nicht verwandten Umgebung auf, wie beispielsweise die myxoiden Liposarkome, welche zu über 95% in der tiefen Skelettmuskulatur des Oberschenkels auftreten, oder die alveoläre Rhabdomyosarkome, welche regelmässig in der Parotisgegend entstehen.

Das moderne Konzept der Pathogenese der Weichteiltumore interpretiert die Vorläuferzelle als eine Präkursor- beziehungsweise Stammzelle (precursor oder stem cell), welche unter dem Einfluss der durch eine genetische Aberration veränderten Kontrolle der Differenzierung und des Wachstum ein Gewebeplus (Geschwulst) bildet (5, 6). Diese neu gebildete Masse kann zwar an ortständiges Gewebe erinnern, ähnelt jedoch in den meisten Fällen nicht den normalen Gewebetypen. Die WHO-Klassifikation der Weichteilneoplasien (4) enthält daher auch eine wachsende Kategorie der Neoplasien, für welche sich keine Analoga im normalen Gewebe finden lassen (sie sind im Kapitel «Tumors of uncertain differentiation» zusammengefasst). Diese Kategorie beinhaltet einige, meist besonders seltene, in den letzten Jahren erstbeschriebene und charakterisierte Tumore, welche mit einer Aneinanderreihung von Adjektiven und nicht durch einfache Eigennamen bezeichnet werden, da sie an keinen normalen Gewebetyp erinnern (Beispiele: ossifizierender fibromyxoider Tumor [OFMT], desmoplastischer klein- und rundzelliger Tumor [DSCRT], pleomorpher hyalinisierender angiektatischer Tumor [PHAT] u.a.). In diese Kategorie fallen auch die Neoplasien, welche zwar einfache Namen haben und relativ häufig sind, die jedoch bei ihrer Erstbeschreibung vor Jahrzehnten irrtümlich analogen Gewebetypen zugeordnet wurden.

In diese Kategorie gehört vor allem das Synovialsarkom, welches zwar zu 70 bis 80% in der Nachbarschaft von Gelenken auftreten kann, jedoch nichts mit der Tunica synovialis gemeinsam hat. Synovialsarkome gehören heutzutage zu den durch den Nachweis der spezifischen Translokation t(X;18) definierten Tumortypen, welche überall im Körper auftreten können: Neben den gelenknahen Synovialsarkomen werden regelmässig Synovialsarkome primär in der Lunge (7), in der Niere, in der Leber oder im Gastrointestinaltrakt (8) beschrieben.


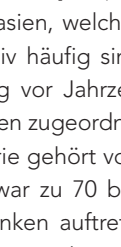
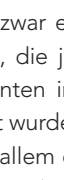
Typ des Liposarkoms (LPS)	MG		Genetische Aberration
Gut differenziertes LPS Dedifferenziertes LPS	G1 ↓ G2-3		Amplifikation 12q 13-15 inkl. MDM2 und CDK4 Gene
Myxoides LPS Rundzelliges LPS	G1-2 ↓ G3		Translokation t(12;16) FUS/CHOP oder t(16;22) EWS/WT1
Pleomorphes LPS	G3		Komplexer Karyotyp

Abbildung 1:

Molekulare Klassifikation der Liposarkome. Die 5 mikroskopischen Formen der Liposarkome lassen sich in 3 genetische Gruppen mit unterschiedlichen klinischen Verläufen einteilen:

- ▲ Die vor allem am Oberschenkel und im Retroperitoneum auftretenden, gut differenzierten Liposarkome zeigen keine Metastasenbildung, können aber zu dedifferenzierten Liposarkomen fortschreiten, welche in zirka 20 bis 30% der Fälle metastasieren können.
- ▲ Die praktisch ausschliesslich tief in den Weichteilen des Oberschenkels auftretenden myxoiden Liposarkome können entfernte Weichteilmetastasen bilden und in die aggressivere rundzellige Variante übergehen, mit hohem Risiko von Lungenmetastasen.
- ▲ Das seltene pleomorphe Liposarkom gehört zu den hochmalignen Sarkomen mit komplexem Karyotyp und ohne reproduzierbare chromosomale Aberrationen.

Abk.: LPS = Liposarkom; MG = Malignitätsgrad; G = Grad

Unterschiedliche Eigenschaften hinsichtlich Malignitätspotenzials

In Abhängigkeit von den durch die genetischen Alterationen betroffenen Signalkaskaden sowie den sekundären molekularen Aberrationen wie auch des Schweregrades der veränderten Zelleigenschaften zeigen die Neoplasien des Weichgewebes unterschiedliche klinische Eigenschaften hinsichtlich des Malignitätspotenzials, das heisst der Wachstumsform und der Neigung zur Metastasenbildung. Neben eindeutig benignen, langsam expansiv wachsenden Neoplasien (wie Lipomen) gibt es lokal aggressive, destruierend wachsende, aber nicht metastasierende Proliferationen, wie die muskulo-aponeurotischen Fibromatosen (sog. Desmoid-Tumoren) (Mutationen des beta-Catenin- oder APC-Gens [9]) oder das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) (Translokation t[17;22] zwischen COL1A1- und PDGFB-Genen [1]). Bei den Weichteiltumoren, die mit einem Metastasierungsrisiko einhergehen, unterscheidet man zwischen Sarkomen mit geringem bis mässigem Metastasierungs potenzial, wie das myxoides Liposarkom (Translokation [12;16] oder t[16;22] mit Beteiligung des CHOP-Gens einerseits und des FUS- bzw. EWSR1-Gens andererseits) und klinisch praktisch in jedem

Tabelle 1:

Molekulare Klassifikation der Weichteiltumoren

Einfache Karyotypen mit reproduzierbaren genetischen Veränderungen	Komplexe Karotypen ohne typische Aberrationen
Translokationen - Synovialsarkom - Ewing-Sarkom - myxoides LPS - Dermatofibrosarcoma protuberans	undifferenziertes Sarkom Leiomyosarkom Myxofibrosarkom Angiosarkom (nicht strahlenassoziiert) pleomorphes LPS pleomorphes RMS
Mutationen, aktivierend - gastrointestinaler Stromatumor (GIST) - intramuskulöses Myxom - Fibromatose (Desmoidtumor)	
Mutationen, Funktionsverlust - epitheloides Sarkom	

Abk.: LPS = Liposarkom; RMS = Rhabdomyosarkom

Fall sehr aggressiven Tumoren wie das Ewing-Sarkom (Translokationen mit der Beteiligung des EWSR1-Gens) oder das alveoläre Rhabdomyosarkom (t[2;13] oder t[1;13]; PAX3- oder PAX7-Gene einerseits und FKHR-Gen andererseits), welche von Anfang an als eine generalisierte Systemerkrankung ohne oder mit klinisch/bildgebend nachweisbaren Metastasen betrachtet werden müssen.

Unter den Weichteilneoplasien gibt es eine weitere interessante, wenn auch prognostisch schwierige Tumorgruppe, bei welchen es keine strikte Korrelation zwischen dem histologischen Bild und dem Auftreten von Metastasen gibt. Dazu gehört der solitäre fibröse Tumor (genetischer Hintergrund ist nicht definitiv bekannt) oder das angiomatoide fibröse Histiozytom (Translokationen t[2;22] t[12;22] oder t[12;16] mit Beteiligung von EWSR1- oder FUS-Genen einerseits und ATF1- oder CREB1-Genen andererseits). Bei diesen Entitäten sollen zellarme, mitotisch nicht stark aktive Neoplasien ohne wesentliche zelluläre Atypien nicht automatisch als eindeutig benigne bezeichnet werden, da sie in seltenen Fällen auch ungünstig verlaufen können (10). Die Ermittlung der präziseren diagnostischen Marker bleibt hier der Zukunft überlassen – bis dann bedürfen diese Patienten einer langjährigen Begleitung und Nachkontrollen.

Einfache Karyotypen mit reproduzierbaren genetischen Aberrationen

Die letzten Jahrzehnte lieferten umfangreiche Daten hinsichtlich der genetischen Mechanismen der Pathogenese der Weichteilneoplasien (1, 5, 6) (Tabelle 1). Zuerst wurden mittels klassischer Zytogenetik die chromosomalen Aberrationen beschrieben, welche in den Folgejahren durch die immer präziser werden-

den molekulargenetischen Methoden vervollständigt und ergänzt wurden. Heute geht man davon aus, dass mindestens 30% der Weichteilneoplasien (Tendenz steigend, da neue Daten laufend dazukommen) relativ einfache Karyotypen mit reproduzierbaren Aberrationen aufweisen. Zu den bei den Weichteilneoplasien vorkommenden genetischen Alterationen gehören:

▲ **Translokationen:** Der Austausch von genetischem Material zwischen zwei chromosomalen Regionen ist besonders häufig in dieser Kategorie. Das neu entstandene Fusionsprodukt enthält Anteile zweier Gene und verleiht den betroffenen Zellen einzigartige, neue Eigenschaften hinsichtlich Differenzierung und Wachstumskontrolle (11). Interessanterweise sind bei unterschiedlichen Neoplasien teilweise die gleichen, funktionell entfernt verwandten Gene involviert (z.B. EWSR1- und FUS-Gene), welche jedoch entitätsabhängig mit verschiedenen Partnern das genetische Material austauschen (12).

Beispiele: Ewing-Sarkom, myxoides Liposarkom, Klarzellsarkom, niedriggradig malignes fibromyxoides Sarkom, Synovialsarkom, alveoläres Rhabdomyosarkom (u.a.).

▲ **Amplifikationen:** Es handelt sich um Zugewinn von genetischem Material in einem bestimmten chromosomalen Abschnitt, was zum Funktionszugewinn gewisser Proteine führt.

Beispiele: gut differenziertes/dedifferenziertes Liposarkom (Amplifikation 12q13-15 mit Beteiligung der MDM2- und CDK4-Gene) (13, 14), strahlenassoziiertes Angiosarkom (Amplifikation 8q24 mit Beteiligung des c-Myc-Gens) (15).

▲ **Aktivierende Genmutationen:** Dabei handelt es sich um Zunahme der Funktion der Gene durch eine Punktmutation.

Beispiele: gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (c-kit-Gen) (16), intramuskuläres Myxom (GNAS-Gen) (17), muskuloaponeurotische Fibromatose (beta-Catenin-Gen) (9).

▲ **Genmutationen mit Funktionsverlust:**

Beispiel: epitheloides Sarkom (INI1-Gen) (18).

Komplexe Karyotypen

Neben der oben beschriebenen Gruppe der Weichteilneoplasien mit bekannten und reproduzierbaren chromosomalen Aberrationen gibt es bei Erwachsenen eine grosse Gruppe von meist hochgradig malignen Neoplasien, bei welchen neben komplexen Karyotypen keine subtypspezifischen Veränderungen fassbar sind (19) (Abbildung 2). Das zugrunde liegende genetische Ereignis in der Präkursorzelle dieser Tumoren ist uns nicht bekannt (Veränderungen des p53-Tumorsuppressorgens?) und kann nicht diagnostisch verwendet werden. In diese Gruppe gehören Tumore wie das Leiomyosarkom, das Myxo-

fibrosarkom oder pleomorphe Varianten des Rhabdomyosarkoms und des Liposarkoms sowie das undifferenzierte pleomorphe Sarkom.

Grundregeln der modernen histopathologischen Diagnostik

Das Ziel der diagnostischen Massnahmen bei Weichteiltumoren ist die Einleitung der optimalen Therapie. Die wichtigste Rolle im Kontext der Weichteilneoplasien kommt nach wie vor der Chirurgie zu, mit dem Ziel der vollständigen Entfernung (R0) der Geschwulst und der Minimalisierung des Rezidivrisikos bei der Erhaltung von möglichst viel intaktem gesundem Gewebe und wichtigen anatomischen Strukturen.

Das Ausmass der geplanten Operation sowie der Einbezug von weiteren (neo-)adjuvanten therapeutischen Optionen (Radiotherapie, Chemotherapie) wird von vielen Faktoren beeinflusst, darunter einerseits von der bildgebend definierten Ausbreitung des Tumors im Staging (lokal und Metastasen) und andererseits von der Dignität des Tumors sowie – in gewissen klinischen Situationen – von der genauen histologischen Entität (Abbildung 2). Es ist daher nicht überraschend, dass die Histopathologie eine sehr wichtige Rolle vor der Einleitung der therapeutischen Massnahmen spielt.

Die histopathologische Diagnostik

Dem Histopathologen steht in den meisten Fällen eine kleine Gewebeprobe in Form einer Stanzbiopsie zur Verfügung. Diese minimalinvasive, kosteneffiziente, in der Lokalanästhesie und meist unter Ultraschall- beziehungsweise CT-Steuerung durchführbare Probeentnahme erweist sich in Kontext eines eingespielten multidisziplinären Teams mit Beteiligung der Chirurgie, Radiologie, Pathologie, Radioonkologie und Onkologie in mindestens 80% der Fälle als ausreichend, um das weitere therapeutische Vorgehen festzulegen (20, 21). In unklar bleibenden Fällen kann bei entscheidender klinischer Relevanz eine offene Biopsieentnahme angeschlossen werden.

Der Pathologe, als ein Mitglied des multidisziplinären Teams, muss die klinische Symptomatik, Vorerkrankungen und den radiologischen Befund kennen, um optimal das diagnostische Gewebe zu nutzen. Die aufgrund der bekannten Tatsachen und des mikroskopischen Bildes in der Standardfärbung (Hämatoxylin und Eosin) aufgestellte Differenzialdiagnose führt zur Einleitung von gezielten immunhistochemischen Reaktionen und – je nach Verdachtsdiagnose – molekulargenetischen Untersuchungen (Tabelle 2).

Zielgerichtete Therapieplanung

Die histopathologische Diagnose eines benignen respektive niedriggradig malignen Tumors führt zur Planung einer primären Resektion, wenn auch in eini-

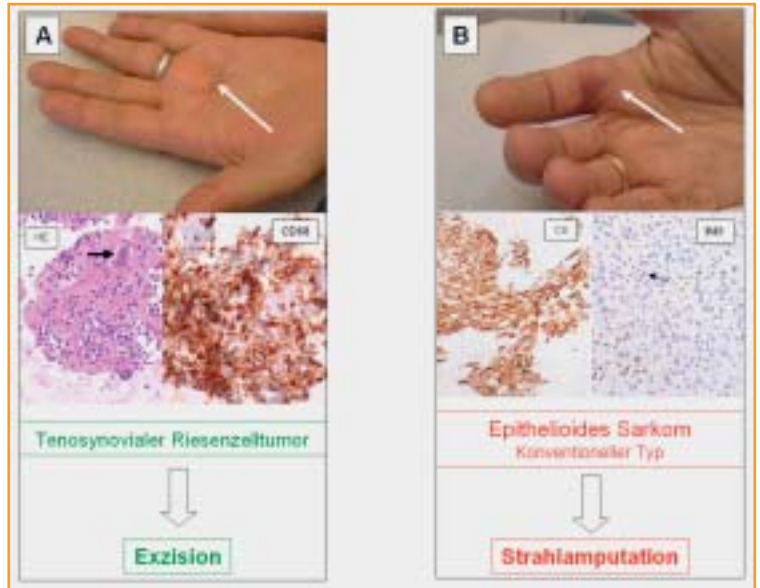


Abbildung 2:
 Diagnostisches Vorgehen bei zwei männlichen Patienten mit jeweils seit mehreren Monaten bestehenden Knoten in der Handinnenfläche (weisse Pfeile).
 ▲ **A: 37-jähriger Patient** mit malignem Melanom. Die ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie erbrachte kollagenreiches Tumorgewebe (HE = Hämatoxylin und Eosin), bestehend aus histozytären, teils mehrkernigen (siehe Pfeil) Zellen (CD68 = histozytärer Marker), was zur Diagnose eines tenosynovialen Riesenzelltumors führte. Es erfolgte eine einfache Exzision ohne Nachbehandlung.
 ▲ **B: Bis jetzt gesunder 42-jähriger Patient:** Eine Exzisionsbiopsie wurde nach einer nicht diagnostischen Nadelbiopsie durchgeführt. Die immunhistochemische Analyse des Tumors zeigte eine Expression des epithelialen Markers Zytokeratin (CK = braunes Reaktionsprodukt) bei gleichzeitig fehlender Expression von INI1 (fehlendes braunes Reaktionsprodukt in den Tumorzellkernen – siehe Pfeil). Der konventionelle Typ des epitheloiden Sarkoms wurde diagnostiziert mit nachfolgendem Staging (es fanden sich keine weiteren Tumormanifestationen). Es folgte eine radikale Operation mit Amputation des 2. Strahls der rechten Hand.

Tabelle 2:
Histopathologische Diagnostik bei Weichteilschwellung

- ▲ **Biopsie** (offen oder **Stanze**; FNP, US-, CT-, EUS-gesteuert)
 (Standardfärbungen; Zytologie: PAP, DQ und Zellblock)
- ▲ **Differenzialdiagnose**
 - Klinische Situation (Präsentation, Anamnese)
 - Radiologischer Befund («makroskopische Befunde», Topografie)
- ▲ **Zusatzuntersuchungen** (nach Differenzialdiagnose)
 - Immunhistochemie
 - Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
 - Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
- ▲ **Ziel = Integrative Diagnostik**

gen Fällen eine neoadjuvante Radiotherapie, insbesondere bei grossen malignen Tumoren, in Betracht kommt. Eine individualisierte kombinierte Therapie wird für hochgradig maligne Tumoren geplant.

Da es zurzeit gezielte (targeted) Therapieoptionen nur für einige wenige Sarkomentitäten gibt (z.B. Trabectedin bei myxoiden/rundzelligen Liposarkomen, Imatinib bei GIST und DFSP [22]), reicht dieser dignitätsbestimmende diagnostische Ansatz häufig aus, wenn auch der Pathologe in den meisten Fällen viel präzisere Diagnosen liefert. Bereits heutzutage ist es bekannt, dass gewisse Sarkomtypen besser auf bestimmte Chemotherapiemodalitäten ansprechen (z.B. Ifosfamid bei Synovialsarkomen, Taxane bei Angiosarkomen). Dieser Trend wird sich ohne Zweifel in Zukunft fortsetzen mit der Entwicklung spezifischerer auf den jeweiligen genetischen Mechanismus zugeschnittener Substanzen (z.B. Inhibitoren der mdm2/p53-Interaktion bei gut differenzierten/dedifferenzierten Liposarkomen, u.a. [22]).

In diesem Kontext ist zu erwarten, dass die Unterscheidung der Subtypen der Weichteilneoplasien und somit die Bedeutung des Pathologen zunehmen wird. Dieser zukunftsgerichtete Prozess wird sich angesichts der Seltenheit der jeweiligen Sarkomtypen mit geringen Fallzahlen einzelner Entitäten als schwierig erweisen. Umso wichtiger erscheint es, die Erfahrungen auf Zentren mit grösseren Fallzahlen (case load) zu bündeln und Sachkenntnisse multidisziplinär auszutauschen.

Schlussfolgerungen

Die moderne histopathologische Diagnostik der Weichteilneoplasien basiert auf mikroskopischer Beurteilung kleiner Gewebeproben unter Berücksichtigung der klinischen Daten sowie der bildgebend dokumentierten Ausdehnung und den topografischen Verhältnissen des Tumors. Die Immunhistochemie und die molekulargenetischen diagnostischen Methoden werden in Abhängigkeit von der Differenzialdiagnose eingesetzt und erlauben die Gewinnung von entscheidenden therapielevanten Informationen. ▲

PD Dr. med. Beata Bode
Institut für Klinische Pathologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: beata.bode@usz.ch

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Quellen:

1. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P.: Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010; 3(4): 416–28.
2. Bovee JV, Hogendoorn PC.: Molecular pathology of sarcomas: concepts and clinical implications. *Virchows Arch.* 2010; 456(2): 193–99.
3. Weiss SW, Goldblum JR.: *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* 5th ed. Mosby Elsevier; 2008.
4. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, (ed). *Tumours of Soft Tissue and Bone.* Lyon: IARC Press; 2002.
5. Suva ML, Cironi L, Riggi N, Stamenkovic I.: Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 2: TET-independent fusion proteins and receptor tyrosine kinase mutations. *J Pathol.* 2007; 213(2): 117–30.
6. Riggi N, Cironi L, Suva ML, Stamenkovic I.: Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol.* 2007; 213(1): 4–20.
7. Bode-Lesniewska B, Hodler J, v Hochstetter A, Guillou L, Exner U, Caduff R.: Late solitary bone metastasis of a primary pulmonary synovial sarcoma with SYT-SSX1 translocation type: case report with a long follow-up. *Virchows Arch.* 2005; 446(3): 310–15.
8. Schreiber-Facklam H, Bode-Lesniewska B, Frigerio S, Flury R.: Primary monophasic synovial sarcoma of the duodenum with SYT/SSX2 type of translocation. *Hum Pathol.* 2007; 38(6): 946–49.
9. Kotiligam D, Lazar AJ, Pollock RE, Lev D.: Desmoid tumor: a disease opportune for molecular insights. *Histol Histopathol.* 2008; 23(1): 117–26.
10. Daigeler A, Lehnhardt M, Langer S, et al.: Clinicopathological findings in a case series of extrathoracic solitary fibrous tumors of soft tissues. *BMC Surg.* 2006; 6: 10.
11. Mertens F, Antonescu CR, et al.: Translocation-related sarcomas. *Semin Oncol.* 2009; 36(4): 312–23.
12. Romeo S, Dei Tos AP.: Soft tissue tumors associated with EWSR1 translocation. *Virchows Arch.* 2010; 456(2): 219–34.
13. Louis-Brennetot C, Coindre JM, et al.: The CDKN2A/CDKN2B/CDK4/CCND1 pathway is pivotal in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma oncogenesis: an analysis of 104 tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(11): 896–907.

Merkmale

- ▲ **Die Nomenklatur und Klassifikation** der primären Weichteilneoplasien basiert auf der Ähnlichkeit des Tumorgewebes mit normalen Gewebetypen und nicht auf der Zuordnung zu einer Vorläuferzelle.
- ▲ **Immunhistochemie und molekulargenetische** Untersuchungen (FISH, PCR) sind ein fester Bestandteil der histopathologischen Diagnostik der Weichteilneoplasien.
- ▲ **Bei unklaren Weichteilschwellungen** muss die Planung der diagnostischen und therapeutischen Massnahmen multidisziplinär erfolgen und auf adäquater Bildgebung basieren.
- ▲ **Sarkome** – primäre maligne Weichteilneoplasien – sind im Vergleich zu Karzinomen und Lymphomen selten und sollen in Zentren mit ausreichendem «case load» behandelt werden.

14. Binh MB, Sastre-Garau X, et al.: MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(10): 1340–47.
15. Manner J, Radlwimmer B, et al.: MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol.* 2010; 176(1): 34–39.
16. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD.: Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch.* 2010; 456(2): 111–27.
17. Okamoto S, Hisaoka M, et al.: Activating Gs(alpha) mutation in intramuscular myxomas with and without fibrous dysplasia of bone. *Virchows Arch.* 2000; 437(2):133–37.
18. Hollmann TJ, Hornick JL.: INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(10): e47–63.
19. Guillou L, Aurias A.: Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch.* 2010; 456(2): 201–17.
20. Adams SC, Potter BK, et al.: Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res.* 2010; 468(10): 2774–80.
21. Wu JS, Goldsmith JD, et al.: Bone and soft-tissue lesions: what factors affect diagnostic yield of image-guided core-needle biopsy? *Radiology.* 2008; 248(3): 962–70.
22. Richard FR.: Targeted Agents for Sarcoma: Is Individualized Therapy Possible in Such a Diverse Tumor Type? *Seminars in Oncol.* 2011; 38, Suppl. 3(0): S30–S42.