

KRATEK PREGLED RAZDELITVE TUMORJEV MEHKIH TKIV IN KOSTI TER STANDARDIZIRAN PATOHISTOLOŠKI IZVID

Andreja Klevišar Ivančič

TUMORJI MEHKIH TKIV

Razdelitev tumorjev mehkih tkiv

Tumorji mehkih tkiv se razlikujejo tako glede biološkega potenciala kot glede najverjetnejšega tkivnega izvora in molekularnih značilnosti (1). Pri opredelitvi tumorja oziroma postavitvi diagnoze uporabljamo zadnjo, 4. izdajo klasifikacije WHO (World Health Organization) iz leta 2013 (2). Ta razvršča tumorje mehkih tkiv v 12 večjih skupin, ločimo pa preko 100 entitet (tabela 1). Število entitet mehkotkivnih tumorjev se z napredkom raziskav povečuje.

Tabela 1. Razvrstitev tumorjev mehkih tkiv

Skupina mehkotkivnih tumorjev	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Adipocitni tumorji	benigni	lipom, angiolipom, vretenastocelični/pleomorfni lipom
	intermediarni (lokalno agresivni)	atipični lipomatozni tumor/dobro diferenciran liposarkom
	maligni	dediferenciran liposarkom, miksoidni liposarkom
Fibroblastni/miofibroblastni tumorji	benigni	nodularni fasciitis, osifikantni miozitis, fibromi
	intermediarni (lokalno agresivni)	fibromatoza
	intermediarni (redko metastazirajoči)	protuberantni dermatofibrosarkom, solitarni fibrozni tumor
	maligni	miksofibrosarkom
Fibrohistiocitni tumorji	benigni	benigni fibrozni histiocitom, tenosinovialni velikocelični tumor
	intermediarni (redko metastazirajoči)	velikocelični tumor mehkih tkiv

Skupinae mehkotkivnih tumorjev	Biološki potencial	Pogostejši predstavniki
Gladkomišični tumorji	benigni	leiomiom
	maligni	leiomiosarkom
Pericitni (perivaskularni) tumorji	benigni	glomus tumor, miofibrom
	maligni	maligni glomus tumor
Skeletnomišični tumorji	benigni	rabdomiom
	maligni	embrionalni in alveolarni rabdomiosarkom
Žilni tumorji	benigni	hemangiom
	intermediarni	Kaposhijev sarkom
	(redko metastazirajoči)	
	maligni	angiosarkom
Hrustančno-kostni tumorji	benigni	hondrom mehkih tkiv
	maligni	ekstraskeletni osteosarkom
Gastrointestinalni stromalni tumorji	benigni/nejasnega malignega potenciala/ maligni	
Tumorji živčnih ovojnic	benigni	Schwannom, nevrofibrom, perineuriom, granularno celični tumor
	maligni	maligni tumor ovojnice perifernega živca
Tumorji nejasne diferenciacije	benigni	miksom
	intermediarni	angiomatoidni fibrozni histiocitom
	(redko metastazirajoči)	
	maligni	sinovijski sarkom, epiteloidni sarkom, mioepitelijski karcinom, ekstraskeletni Ewingov sarkom, intimalni sarkom
Nediferencirani/ neklasificirani sarkomi	maligni	nediferenciran pleomorfni sarkom

Gradiranje sarkomov mehkih tkiv

Ob postavitvi diagnoze je za odločitev o zdravljenju ključnega pomena tudi gradus tumorja (1). Od sistemov gradiranja se je najbolj uveljavil sistem francoske zveze centrov za boj proti raku (La *fédération nationale des centres de lutte contre le cancer*, FNCLCC) (3), ki v gradiranju upošteva diferenciacijo tumorja, mitotsko aktivnost in prisotnost tumorske nekroze. Vse tri parametre vrednotimo s točkami, na podlagi seštevka pa tumorju določimo gradus (tabela 2).

Tabela 2. Sistem gradiranja sarkomov mehkih tkiv FNCLCC

Histološki parameter	Definicija
Tumorska diferenciacija	1 točka: sarkomi, ki so zelo podobni normalnemu odraslemu mezenhimskega tkivu in jih potencialno težko ločimo od benignih tumorjev enakega tipa (npr. dobro diferenciran liposarkom, dobro diferenciran leiomiosarkom); 2 točki: sarkomi jasnega histološkega tipa (npr. miksoidni liposarkom, miksofibrosarkom); 3 točke: embrionalni in nediferencirani sarkomi, sinovijski sarkom, sarkomi nejasnega izvora.
Število mitoz/10 vidnih polj velike povečave*, pri čemer je premer vidnega polja velike povečave 0,1734 mm^{2**}	1 točka: 0–9 2 točki: 10–19 3 točke: ≥ 20
Tumorska nekroza	0 točk: ni nekroze 1 točka: < 50 % 2 točki: ≥ 50 %
Histološki gradus	gradus 1: 2 ali 3 točke gradus 2: 4 ali 5 točk gradus 3: 6, 7 ali 8 točk

* 40-kratna povečava

** Mikroskopi se po velikosti vidnega polja med seboj razlikujejo, kar mora patolog pri štetju mitoz upoštevati in število pregledanih vidnih polj ustrezno prilagoditi.

Patohistološka obravnava

Ob sprejemu vzorca mehkotkivnega tumorja prejmemo izpolnjeno napotnico (1), na kateri so navedeni podatki o bolniku, vzorcu in tumorju (mesto in način odvzema vzorca, lega tumorja, velikost, radiološke značilnosti, izvidi preiskav, pomembni klinični podatki).

Igelne in odprte biopsije moramo čim prej fiksirati v formalinu (1).

Resektate sprejememo takoj po odstranitvi nefiksirane in po možnosti orientirane.

Vzorke stehamo, izmerimo, opredelimo reseksijske robove in izmerimo oddaljenost tumorja od robov. Resektate zarežemo na več mestih in fiksiramo v formalinu 24 do 48 ur. Opišemo barvo in konzistenco tumorja, prisotnost cističnih in hemoragičnih področij ter sprememb po predhodnih posegih. Ocenimo delež nekroze. Priporočljivo je vzorčiti po en blok na 1 cm najdaljšega premera tumorja. Če je bil tumor pred resekcijo opredeljen kot sarkom visokega gradusa, pa lahko odvzamemo manj reprezentativnih vzorcev. V ostalih primerih jih je treba odvzeti več, da je več možnosti, da bi našli predele višjega gradusa, kar vpliva na spremembo stadija in prognoze (1).

Standardiziran histološki izvid za tumorje mehkih tkiv (4)

- **Lokacija tumorja**
- **Način odvzema vzorca**
 - Intralezija resekcija
 - Marginalna resekcija
 - Široka resekcija
 - Radikalna resekcija
 - Drugo
- **Samo za tumorje po predoperativni terapiji**
 - Stanje po predoperativni kemoterapiji (KT)
 - Stanje po predoperativni radioterapiji (RT)
 - Stanje po izolirani perfuziji ekstremitete (ILP)
 - Drugo
- **Histološki tip tumorja (uporabljamo zadnjo različico klasifikacije WHO tumorjev mehkih tkiv in kosti, trenutno je to 4. izdaja iz leta 2013)**
- **Histološki gradus (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – FNCLCC; ne določamo ga pri tumorjih po predoperativni terapiji)**
 - Gradus 1
 - Gradus 2
 - Gradus 3
 - tumorska diferenciacija ...
 - število mitoz ...
 - tumorska nekroza ...
- **Odgovor na predoperativno terapijo (samo za tumorje po predoperativni terapiji)**
 - Ni odgovora na predoperativno terapijo.
 - Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
 - Ni vitalnega tumorskega tkiva.
 - Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.
- **Velikost tumorja**
 - Tumor meri ... cm (največji premer).
 - Velikosti tumorja ni možno določiti.

- **Mesto rasti tumorja**
 - Tumor raste v povrhnjih mehkih tkivih:
 - v dermisu,
 - v podkožnem maščevju, brez vraščanja v mišično fascijo.
 - Tumor raste v globokih mehkih tkivih
 - v področju fascije,
 - pod fascijo,
 - v skeletni mišici,
 - v mediastinumu,
 - vretroperitoneju,
 - v trebušni votlini.
 - V področju glave in vratu
 - Drugo
 - Mesta rasti tumorja ni možno določiti.
- **Vaskularna invazija**
 - Ni vaskularne invazije.
 - Prisotna je vaskularna invazija.
 - Prisotna je sarkomska limfangioza.
 - Prisotna je suspektna vaskularna invazija.
 - Tumor vrašča neposredno v steno večje žile.
- **Kirurški robovi**
 - Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega ter vse ostale, ki so od tumorja oddaljeni < 2 cm).
 - Tumor vrašča v ... kirurški rob/kirurške robove.
 - Ocena kirurških robov ni možna.
- **Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)**
Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)
- **Dodatne preiskave (po presoji) - rezultate dodatnih preiskav moramo vedno interpretirati v luči ostalih histoloških in drugih značilnosti tumorja ter klinične slike!**
 - Imunohistokemične
 - Citogenetske
 - Molekularne

Gastrointestinalni stromalni tumor (GIST)

GIST je najpogostejši mezenhimski tumor prebavil. Najpogosteje se pojavlja med 60. in 65. letom starosti. Večina je sporadičnih, približno 10 % pa jih je povezanih z različnimi genetskimi sindromi, zlasti pri mlajših bolnikih. Ti imajo lahko multiple ali difuzne tumorje, ki se obnašajo maligno. Najpogostejša genetska sprememba je mutacija gena KIT. Nekateri imajo mutacijo KIT-u analognega gena PDGFRA (1).

Večina GIST-ov vznikne v želodcu (> 50 %), ostali pa v drugih delih prebavil (30 % v ozkem črevesu, 5 % v širokem črevesu in rektumu ter 1 % v požiralniku). Devet odstotkov jih je diseminiranih z nejasnim mestom izvora. Histološko gre za tumorje z različno morfolologijo. Klinični potek kaže spekter od benignih do malignih tumorjev. Za oceno verjetnosti agresivnega poteka uporabljamo prognostično tabelo po Miettinen (1, 5), kjer upoštevamo lokacijo, velikost in mitotsko aktivnost tumorja ter klasifikacijo TNM (1, 6).

Standardiziran histološki izvid za GIST

• Lokacija tumorja

- Navedi lokacijo (v primeru, da je znana)
- Neznana lokacija

• Način odvzema vzorca

- Ekscizijska biopsija
- Resekcija (navedi tip resekcije, npr. parcialna gastrektomija ...)
- Metastazektomija
- Drugo
- Samo za tumorje po predoperativni terapiji oziroma posegu
- Stanje po predhodni biopsiji ali operaciji (navedi kakšni)
- Stanje po predhodni sistemski terapiji (navedi kakšni)
- Drugo

• GIST

- Vretenastocelični
- Epiteloidnocelični
- Mešani
- Drugo

• Število žarišč

- Unifokalni
- Multifokalni (opredeli število in velikost tumorskih žarišč)

• Velikost tumorja

- Tumor meri ... cm (največji premer).
- Velikosti tumorja ni možno določiti.

• Mitotska aktivnost

- V tumorju je ... mitoz/5 mm².
- Števila mitoz ni možno določiti.

• Odgovor na predoperativno terapijo.

- Ni odgovora na predoperativno terapijo.
- Nekroze/reaktivne spremembe zajemajo ... % tumorskega tkiva.
- Ni vitalnega tumorskega tkiva.
- Ocena odgovora na predoperativno terapijo ni možna.

• Status bezgavk (če so prisotne v vzorcu)

Status bezgavk (izražen kot razmerje med številom metastatskih bezgavk in številom vseh pregledanih bezgavk)

- **Status kirurških robov**
 - Kirurški robovi niso tumorsko infiltrirani (navedi najbližji rob in oddaljenost od njega).
 - Tumor sega v ... kirurški rob/kirurške robove.
 - Ocena kirurških robov ni možna.
- **Ocena tveganja**
 - Gre za GIST brez tveganja za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z zelo nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z nizkim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z zmernim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za GIST z visokim tveganjem za agresivnejši potek.
 - Gre za maligni/metastatski GIST.
- **Dodatne preiskave (v primeru znanih rezultatov)**
 - Imunohistokemične
 - CD117
 - pozitiven
 - negativen
 - DOG1
 - pozitiven
 - negativen
 - Drugo
 - Molekularno-genetske (KIT, PDGFRA)

SARKOMI KOSTI

Biopsija

Za opredelitev kostnega tumorja oziroma postavitve diagnoze sta potrebna biopsija tumorja in histopatološki pregled tkiva. Citološka preiskava za diagnozo primarnih tumorjev kosti ni primerna, je pa indicirana v primeru suma na zasevek ali plazmocitom (1).

Priporočila za biopsijo ob sumu na primarni tumor kosti (1):

- Biopsijo naj opravi kirurg ortoped na Ortopedski kliniki v Ljubljani, ki je član multidisciplinarnega tima (MDT), ali radiolog, usmerjen v bolezni kosti in član MDT.
- Pred biopsijo mora biti opravljena lokalna slikovna diagnostika glede na naravo lezije, izvide pripravi radiolog, usmerjen v bolezni kosti, član MDT.
- Pred biopsijo je treba opraviti vsaj RTG slikanje v dveh ravninah in MR slikanje (ali CT slikanje, če je MR slikanje kontraindicirano).
- Metoda izbora je debeloigelná («core needle») biopsija, pod kontrolo UZ, RTG ali CT. Odvisno od lezije sta ustrezni metodi tudi vrtalna biopsija in abrazija (v primeru, ko slikovna diagnostika kaže v prid benigni leziji).
- Ko glede na slikovno diagnostiko pride v poštev osteomielitis, je treba del odvzetega tkiva poslati v mikrobiološko preiskavo.

Histološka preiskava

Glede na nizko število obravnavanih primarnih tumorjev kosti v Sloveniji in posebnosti pri histopatološki diagnostiki je nujno, da ta poteka centralizirano v enem referenčnem oddelku za patologijo. V Sloveniji je to Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Imajo ustrezne postopke za dekalcinacijo tkiva, kostno žago, nabor potrebnih imunohistokemičnih metod, tkivno banko zmrznjenih vzorcev in možnost dodatne molekularne diagnostike. Pogoj za histopatološko diagnostiko je tudi, da ima patolog dostop do slik, opravljenih slikovnih preiskav in pisnih radioloških izvidov.

Sodelujejo z Oddelkom za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana, v primeru diagnostično zahtevnih primerov pa imajo možnost pošiljanja vzorcev v centre v tujino (1).

Če je bila biopsija opravljena izven Ortopedske klinike Ljubljana in/ali histopatološka preiskava ni bila opravljena na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete ali na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana, je pred začetkom zdravljenja potreben ponoven pregled biopsijskih vzorcev na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete (1).

Gradiranje sarkomov kosti

Priporočamo gradiranje v tri kategorije, ki temelji na podlagi histopatološkega tipa tumorja.

Tabela 3. Gradiranje sarkomov kosti

Gradus	Sarkom
Gradus 1	parostealni osteosarkom atipični hrustančni tumor/hondrosarkom gradus I svetlocelični hondrosarkom intramedularni osteosarkom nizkega gradusa
Gradus 2	periostealni osteosarkom hondrosarkom gradus II klasični adamantinom hordom
Gradus 3	osteosarkom (konvencionalni, teleangiektatični, drobnocelični, sekundarni, površinski visokega gradusa) nediferenciran pleomorfni sarkom Ewingov sarkom hondrosarkom gradus III dediferencirani hondrosarkom mezenhimski hondrosarkom dediferencirani hordom maligni gigantocelični tumor kosti

Stadij bolezni določimo na osnovi histološkega gradusa (G), velikosti in lege tumorja (T) ter prisotnosti zasevkov v regionalnih bezgavkah (N) in/ali v oddaljenih organih (M). Po zadnji, 8. izdaji klasifikacije AJCC TNM so sarkomi kosti G1 nizko maligni, G2 in G3 pa visoko maligni (1, 6).

Literatura:

1. Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zadavec Zaletel L, et al. Sarkomi mehkih tkiv in kosti. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje. Onkološki inštitut Ljubljana. Druga dopolnjena izdaja, april 2018. In press 2018.
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013.
3. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas. Review and update. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 1448–53.
4. College of American pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Soft Tissue Tumors. [cited 2018 Aug 15]. Available from: (<http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-softtissue-17protocol-4000.pdf>).
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006; 23(2): 70–83.
6. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC cancer staging manual. 8th edition. New York: Springer; 2017, p. 471–545.