

Spindelzellsarkome der Haut und Unterhaut bei Hunden

Als lokal invasive Spindelzelltumoren werden verschiedene mesenchymale Neoplasien bezeichnet, welche eine Reihe klinischer und histopathologischer Gemeinsamkeiten zeigen. Dieser Gruppe zugeordnet werden in der Regel Fibrosarkome, maligne periphere Nervenscheidentumoren (Syn.: Neurofibrosarkome), Myxosarkome, Liposarkome, Leiomyosarkome, undifferenzierte und pleomorphe Sarkome sowie Tumoren perivaskulären Ursprungs. Aufgrund der überwiegend spindeligen Morphologie dieser Neoplasien ist eine sichere lichtmikroskopische Unterscheidung der Ursprungszellen oft nicht möglich. Entsprechend hat sich in der Routinediagnostik die einheitliche Bezeichnung „Spindelzelltumoren“ oder „Spindelzellsarkome“ (Englisch.: „*soft tissue sarcoma, spindle cell sarcoma*“) etabliert.

Andere mesenchymale Tumoren wie Rhabdomyosarkome, Synovialzellsarkome, Hämangiosarkome, histiozytäre Sarkome, Osteo- und Chondrosarkome werden aufgrund charakteristischer histologischer Differenzierung und/oder variierendem biologischem Verhalten separat behandelt.

Epidemiologie

Grundsätzlich können spindelig differenzierte Sarkome überall im Körper des Hundes auftreten. Die Mehrzahl dieser Neoplasien ist in der Haut und Unterhaut lokalisiert, wobei insbesondere maligne periphere Nervenscheidentumoren und Tumoren perivaskulärer Zellen eine gewisse Prädisposition für die Gliedmaßen zeigen. Betroffen sind meist ältere Tiere, eine klare Geschlechtsprädisposition besteht nicht.

Biologisches Verhalten

Spindelzelltumoren neigen zu lokal infiltrativem Wachstum. Aufgrund der Formation einer Pseudokapsel können diese Neoplasien makroskopisch gut abgegrenzt wirken,

während die mikroskopische Ausbreitung oft über diese Zone hinausreicht und bereits tumoröse Mikrosatelliten in angrenzenden Geweben bestehen (Abb. 1). Entsprechend treten bei unvollständig entfernten Tumoren häufig Rezidive auf. Das Metastasierungsrisiko histologisch gut differenzierter Neoplasien ist als gering einzustufen. Bei schlechter Differenzierung des Tumorgewebes sind Metastasen hingegen häufiger. Diese finden sich insbesondere in Lunge und Lymphknoten.



Abb. 1: Exzisiertes Spindelzelltumors

Pathologische Diagnostik

1. Zytologie: Die Zytologie kann eine nützliche Untersuchung in der Diagnostik spindelig differenzierter Tumoren darstellen (Abb. 2). Sie ist mit Einschränkungen zur Überprüfung von Einzelzellen im Hinblick auf die Ausprägung von Malignitätskriterien geeignet. Da Spindelzellsarkome häufig sehr kompakt wachsen und so wenig Zellmaterial abgeben können, stehen nicht immer ausreichend Zellen für eine zytologische (Verdachts-) Diagnose zur Verfügung. Weiterhin ist bei spindeligen Neoplasien eine klare Abgrenzung zu einer Fibroblastenproliferation im Zuge der Anbildung von Granulationsgewebe zytologisch nicht immer möglich, da die reaktiv gebildeten Zellen ebenfalls zytologische Malignitätskriterien aufweisen können.

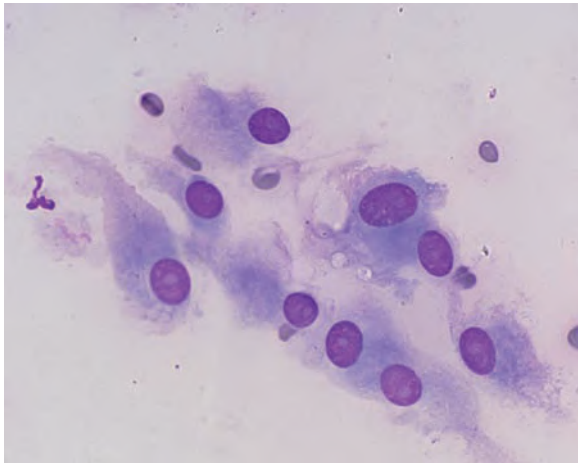


Abb. 2: Zytologie eines gut bis mäßig differenzierten Sarkomes

2. Histopathologische Aufarbeitung: In Vorbereitung der histopathologischen Untersuchung wird das Exzizat zunächst makroskopisch begutachtet. Bei augenscheinlich knapper oder unsicherer Abgrenzung zum gesunden Gewebe werden die Resektionsränder zusätzlich mit Tusche angefährt (Abb. 3). Dies gewährleistet bei der späteren mikroskopischen Untersuchung eine sichere Beurteilung der Schnittländer im Hinblick auf die vollständige Entfernung der Neoplasie. Gemäß internationaler Richtlinien zur histopathologischen Bearbeitung von Gewebeproben („Recommended guidelines for submission, trimming, margin evaluation, and reporting of tumor biopsy specimens in veterinary surgical pathology“; Vet Pathol. 2011 Jan;48(1):19-31) werden der Tumor, die Tumorränder und etwaige Tumorbettbiopsien separat und entsprechend gekennzeichnet eingebettet.

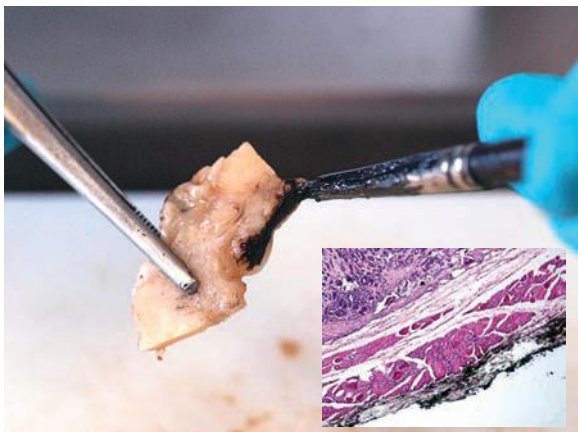


Abb. 3: Anfärbung der Resektionsränder mit Tusche und Darstellung im histologischen Präparat

Die histologische Untersuchung von mit Hämatoxylin & Eosin angefärbten Gewebeschnitten bildet das zuverlässigste Diagnostikum in der Untersuchung von lokal invasiven Sarkomen (Abb. 4). Ihre Bedeutung liegt insbesondere in der Ansprache der Gewebedifferenzierung und Ausbreitungsform sowie der Beurteilung der Resektionsränder.

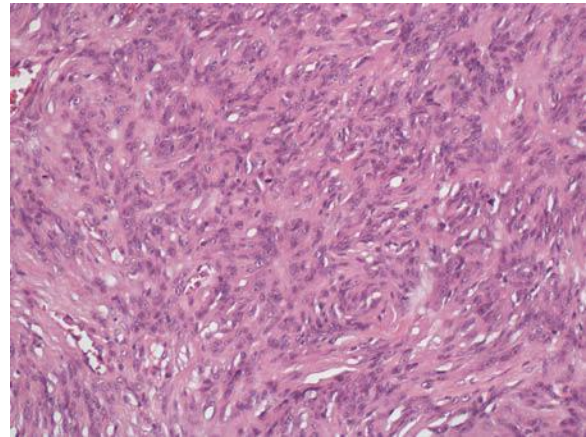


Abb. 4: Histologie eines Spindelzelltumors (Grad II)

In der Routinediagnostik werden diese Tumoren als Spindelzelltumoren angesprochen und ein 3-stufiges Grading nach Mc Sporrán et al. (Vet Pathol. 2009 Sep;46(5):928-33) vorgenommen. Als Grundlagen für diese Einordnung werden die Tumordifferenzierung, der mitotische Index in 10 Gesichtsfeldern mit 400-facher Vergrößerung sowie das Vorhandensein von Nekrosen herangezogen. Die Summe der genannten Faktoren erlaubt die aufsteigende Graduierung (Tab. 1). Diese ist insbesondere bei randständig entfernten Spindelzelltumoren von Relevanz. Grad I-Tumoren zeigen nach derzeitigem Wissensstand deutlich seltener Rezidive als entsprechend höher graduierte Neoplasien. Zudem sollte mit zunehmendem Tumorgrad von einem erhöhtem Metastasierungsrisiko ausgegangen werden.

Tab 1. Übersicht der histologischen Graduierung von Spindelzellsarkomen

A Differenzierung

- 1 = Sarkom ähnlich Ursprungsgewebe
- 2 = wenig differenziertes Sarkom mit ansprechbarem Ursprungsgewebe
- 3 = undifferenziertes Sarkom

B Mitotischer Index

- 1 = 0-9
- 2 = 10-19
- 3 = >19

C Tumornekrose

- 0 = keine Nekrose
- 1 = ≤ 50 % Nekrose
- 2 = > 50 % Nekrose

Histologischer Grad (Summe A+B+C)

- I = ≤ 3
- II = 4-5
- III = ≥ 6

Die Resektionsgrenzen werden histologisch als unvollständig (Tumorstadium über Probenrand hinaus), knapp/unsicher (< 3 mm oder nur Pseudokapsel im Randbereich) oder vollständig (> 3-5 mm) beurteilt.

3. Immunhistologie: Zur Ermittlung der Histogenese von Spindelzellsarkomen stehen eine Reihe von immunhistologischen Markern zur Verfügung (Abb. 5). Dabei ist der überwiegende Anteil jedoch nicht spezifisch für einen Tumortyp, was oft ein umfangreiches Panel an Antikörpern erfordert. Letztlich ist eine sichere Ansprache der Ursprungszellpopulation aufgrund überlappender immunhistologischer Profile verschiedener Neoplasien nicht immer möglich. Aufgrund des sehr ähnlichen biologischen Verhaltens dieser Tumoren erscheint die Bestimmung der Histogenese jedoch nur selten von prognostischer Relevanz. Zur Abgrenzung möglicher Differentialdiagnosen

mit ähnlicher histologischer Differenzierung, aber anderem biologischem Potential (z.B. amelanotisches Melanom, solides Hämangiosarkom, spindelzelliges Trichoblastom) kommt der Immunhistologie jedoch große Bedeutung zu. Weiterhin kann die Proliferationsaktivität mit entsprechenden Markern (Ki-67, PCNA) bestimmt werden, welche in Relation zur histologischen Graduierung steht.

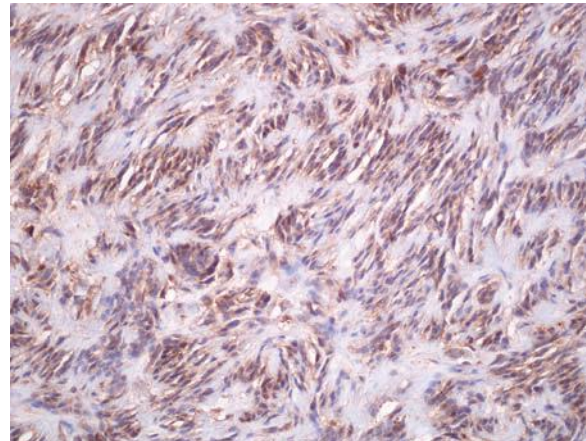


Abb. 5: Immunhistologie eines Spindelzelltumors (Grad I) – Die Expression von saurem Gliafaserprotein (GFAP) ist hinweisend auf einen peripheren Nervenscheidentumor.

Therapie

Grundsätzlich ist bei lokal invasiven Spindelzelltumoren die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Dabei kommt einer ausreichend weiten Entfernung im gesunden Gewebe entscheidende Bedeutung zu. Im optimalen Falle wird ein Schnitttrand im Gesunden von mindestens 3 cm in jede Dimension eingehalten. Bildgebende Untersuchungsmaßnahmen (CT, MRT) können bei der Beurteilung der Ausdehnung des Tumors helfen. Je nach Lokalisation (z.B. Gliedmaße, Kopf) kann sich die komplette Resektion allerdings als schwierig bis nicht möglich gestalten. Im Falle von Rezidiven oder unvollständiger Entfernung des Primärtumors ist eine Nachresektion empfehlenswert. Bei Tumoren höheren Grades kann im fortgeschrittenen Falle zur vollständigen Entfernung die Amputation der betroffenen Gliedmaße angezeigt sein. Im Allgemeinen zeigen makroskopisch sichtbare Weichteilsarkome eine geringe Sensitivität auf Chemo- oder Strahlentherapie. Als adjuvante Therapie

hat sich jedoch insbesondere bei marginaler chirurgischer Entfernung die Strahlentherapie bewährt. Eine palliative Bestrahlung bei frühen, inoperablen Rezidiven oder mikroskopischen Tumorresten kann ebenfalls sinnvoll sein. Eine alleinige Chemotherapie bewirkt nur in seltenen Fällen eine Remission des Tumors. Eine chemotherapeutische Behandlung kann bei Grad-III Tumoren aufgrund der erhöhten Metastasierungsneigung durchgeführt werden.

Prognose

Die Prognose von spindelzelligen Sarkomen richtet sich insbesondere nach der histologischen Graduierung sowie der Möglichkeit der vollständigen Resezierbarkeit. Gut differenzierte Tumoren (Grad I) haben selbst bei knapper Resektion eine verhältnismäßig günstige Prognose. Metastasen sind bei dieser Differenzierung in der Regel nicht zu erwarten. Da betroffene Tiere meist höheren Alters sind und diese Tumoren häufig langsam wachsen, versterben erkrankte Tiere oftmals an anderen altersbedingten Veränderungen als an den Auswirkungen des Tumorwachstums. Bei Tumoren höheren Grades verschlechtert sich die Prognose hinsichtlich Lokalrezidiv und Metastasierungsrisiko. Entsprechend kommt hier einer großzügigen Entfernung besondere prognostische Bedeutung zu.

Fazit

Spindelzellsarkome bilden eine wichtige Differentialdiagnose bei Umfangsvermehrungen der Haut und Unterhaut von Hunden. Sie neigen zu infiltrativem und lokal destruktivem Wachstum. Mit abnehmender Gewebedifferenzierung erhöht sich das Metastasierungsrisiko. Die Diagnose und Graduierung eines spindelzellig differenzierten Tumors sowie die Beurteilung der Resektionsränder sollte abschließend histologisch erfolgen. Zytologische und immunhistologische Untersuchungen können in der Etablierung einer (Verdachts-) Diagnose und in der Abgrenzung von Differentialdiagnosen von Bedeutung sein. Die chirurgische Entfernung ist bei Weichteilsarkomen die Therapie der Wahl. Von prognostischer Relevanz sind insbesondere Resektionsränder im Gesunden sowie die histologische Graduierung.