

Extraartikuläres Synovialsarkom

Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie: eine histopathologische Untersuchung

Das extraartikuläre Synovialsarkom ist durch das typische genotypische Korrelat der SYT/SSX2-Translokation von t(X;18) zu diagnostizieren. Als äusserst seltene Manifestation wurde das Synovialsarkom im Bereich des Duodenums beschrieben. Bis anhin ist die Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie auf Translokationen unklar; diese sind stabile chromosomale Veränderungen und persistieren in diesem Fall nach der neoadjuvanten Chemotherapie.

NABIL KALAK¹, THOMAS STEFFEN¹, TIMOTHY COLLEN², CHRISTIAN ÖHLSCHLEGEL³,
BEATA BODE⁴, IVO TOSONI⁵, JOCHEN LANGE¹, MICHAEL ZÜND¹

¹ Klinik für Chirurgie, Kantonsspital St. Gallen

² Klinik für Radio-Onkologie, Kantonsspital Luzern

³ Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

⁴ Institut für Pathologie, Universitätsspital Zürich

⁵ Institut für Pathologie, Kantonsspital Winterthur

Synovialsarkome zählen zu seltenen malignen Weichteiltumoren und sind meist in der Gelenkregion junger Heranwachsender oder Erwachsener zu finden (1). Gemäss Literaturangaben sind lediglich 5 bis 10% der Synovialsarkome extraartikulär gelegen, beispielsweise in der Kopf-Hals-Region, dem Mediastinum, der Bauchwand, dem Retroperitoneum oder anderen Lokalisationen (2–7).

Die t(X;18)-Translokation mit dem entsprechenden SYT/SSX-Fusionsprotein ist das genetische Kennzeichen solcher Tumoren und bestätigt bei Vorhandensein die histopathologische Diagnose eines Synovialsarkoms vor allem gerade dann, wenn eine untypische Lokalisation vorliegt (8). Translokationen sind stabile chromosomale Strukturveränderungen, bedingt durch interchromosomalen Austausch chromosomaler Bestandteile. Sie sind pathognostisch für unterschiedliche maligne hämatologische Erkrankungen, aber auch für Weichteilsarkome und seltener für Karzinome.

Wir berichten über ein im Duodenum lokalisiertes Synovialsarkom als seltenem Manifestationsort.

Mittels histopathologischer Untersuchung und Translokationsnachweis wurde die Wirkung der neoadjuvanten Chemotherapie untersucht. Der Einfluss auf die Stabilität der Translokation wird vor dem Hintergrund diskutiert, dass diesbezüglich kaum Literatur existiert.

Fallbericht:

39-Jährige mit permanenten abdominellen Schmerzen

Eine 39-jährige Patientin stellte sich mit seit sechs Wochen andauernden abdominellen Schmerzen vor. Die Untersuchungen zeigten einen Tumor im distalen Duodenum; der Befund führte zu einer operativen Entfernung (pars III–IV). Die aufgrund des postoperativ positiven PET-CT zweizeitig entfernten Lymphknoten zeigten sich in der histologischen Aufarbeitung unauffällig. Histologisch imponierte der Tumor als ulzerierter, hochzellulärer maligner Tumor. Morphologisch wurde der Verdacht auf ein Synovialsarkom geäussert (9). Immunhistochemisch fand sich eine fokale Positivität für AE1/AE3, eine diffuse Positivität für EMA, Vimentin, BCL-2 und CD99, wohingegen der immunhistochemische Nachweis von DC 117, CD 34, S-100 sowie Desmin nicht gelang. In der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung konnte der Nachweis eines Rearrangements des SYT-Gens erbracht werden. Die RT-PCR zeigte das für Synovialsarkom typische SYT/SSX2-Fusionstranskript. Es konnten keine Hinweise für ein lokoregionäres oder systemisches Krankheitsgeschehen gefunden werden.



Nabil
Kalak

ABSTRACT

Extraarticular manifestation of synovial sarcoma

Synovial sarcoma is a rare disease, the hallmark is the SYT/SSX2 product of the t(X;18) translocation. Among synovial sarcomas extraarticular manifestation seems to be very rare and can be diagnosed by this translocation. Neoadjuvant chemotherapy seems to be effective in reducing tumor mass, although translocation is not influenced. This recurrent and very rare case of an extraarticular synovial sarcoma showed signs of regression after neoadjuvant chemotherapy, nevertheless the stable translocation did not change under chemotherapy.

Keywords: Extraarticular synovial sarcoma, SYT/SSX2, t(X;18) translocation.

Therapie und Outcome

Die adjuvante Chemotherapie bestand aus vier Zyklen einer Chemotherapie mit Gemcitabine (Gemzar®) und Docetaxel (Taxotere®) im Anschluss an die operative Intervention. Eine adjuvante Radiotherapie als Bestandteil eines multimodalen adjuvanten Vorgehens wurde im multidisziplinären Tumorboard nicht empfohlen. Sieben Monate nach der Operation präsentierte sich die Patientin mit einer Tumorformation im verbliebenen Teil des Duodenums, welches feinnadelbiopsisch als Rezidiv des vormals gesicherten Synovialsarkoms verifiziert werden konnte. Immunhistochemisch fand sich eine Positivität für EMA, Vimentin, BCL-2, CD99, und es fand sich ein Proliferationsindex MIB1 von 20 bis 50%.

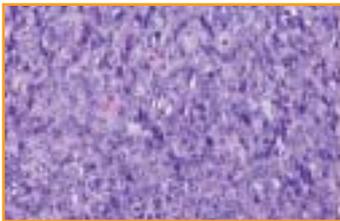


Abbildung 1:
Die histologische Aufarbeitung nach der ersten Operation zeigte einen spindelzelligen Tumor mit hoher Zellularität. (HE 40x).

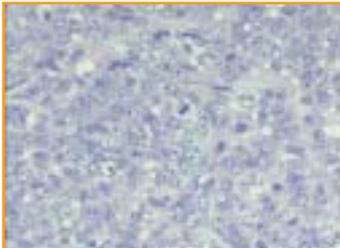


Abbildung 2:
Tumorrezidiv vor Aufnahme der neoadjuvanten Chemotherapie (HE 60x).



Abbildung 3:
Nach neoadjuvanter Chemotherapie des Rezidivs fanden sich unspezifische myxoide Zellen. (HE 60x).



Abbildung 4:
Nachweis der t(X;18)-(SYT/SSX2)-Translokation durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH): Die Sondenprobe zeigt ein rotes und ein grünes Signal entsprechend dem Rearrangements des SYT-Gens.

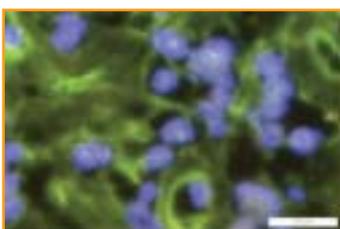


Abbildung 5:
SYT-FISH des Rezidivtumors zeigt den analogen Befund zur Primärresektion. Der Nachweis des SYT/SSX2-Fusionsproduktes konnte in der RT-PCR bestätigt werden.

Im Rahmen der Gesamtstrategie erhielt die Patientin zwei Zyklen einer neoadjuvant intendierten Chemotherapie mit Ifosfamid und Adriblastin. Im Anschluss daran wurde eine pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie sowie eine Resektion der vormals verbliebenen Lymphknoten durchgeführt. Die histologische Aufarbeitung zeigte residuelles Tumorgewebe mit einer signifikanten Reduktion der Zellularität und gleichzeitig vermehrtem myxoidem Stroma. Zur Bestätigung eines Synovialsarkomrezidivs wurde eine FISH sowie eine RT-PCR durchgeführt. Dabei fand sich das typische Rearrangement des SYT-Gens sowie das SYT/SSX2-Fusionsprodukt. Die Patientin starb nach fünf weiteren Monaten aufgrund des Krankheitsfortschreitens und infolge von Lebermetastasen. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Diskussion

Man geht davon aus, dass das Synovialsarkom aus pluripotenten Stammzellen hervorgeht, die die Fähigkeit besitzen, sich in mesenchymale und/oder epitheliale Strukturen zu differenzieren (10) bei fehlender synovialer Differenzierung (11). Synovialsarkome sind Subtypen von Weichteilsarkomen und werden in drei Subtypen eingeteilt. Darunter fallen

- ▲ das monophasische
- ▲ das biphasische sowie
- ▲ das wenig differenzierte Synovialsarkom (12).

Monophasische Synovialsarkome bestehen ausschliesslich aus Spindelzellen (13), wohingegen die biphasische Variante zumindest fokale epitheliale Differenzierung zeigt. Wenig differenzierte Synovialsarkome weisen typische monophasische sowie biphasische Eigenschaften von Synovialsarkomen auf. Sie zeigen jedoch auch einen unterschiedlich grossen Anteil von wenig differenzierten Arealen, welche durch hohe Zelldichte, Zellpleomorphismus, polygonale oder kleine Rundzellmorphologie, Mitosen und gehäuft Nekrosen gekennzeichnet sind.

Die t(X; 18)-Translokation, die zu einer SYT/SSX2-Fusion führt, gilt als genetischer Marker für das Synovialsarkom seit der erstmaligen Beschreibung der chromosomalen Anomalie 1987 (14) sowie der Entdeckung der Sondennachweismethoden für den Translokationsnachweis von Tumoren (15). Der Nachweis der t(X; 18)-Translokation ist von besonderer Bedeutung, um maligne spindelzellige Tumoren mit extraartikulärer Manifestation zu diagnostizieren. Aus diesem Grund konnten in den vergangenen Jahren verschiedene Manifestationsorte extraartikulärer Synovialsarkome wie Lunge, Pleura, Vulva, Mediastinum und Leber festgestellt werden (16).

Der Einfluss der neoadjuvanten Therapie

Der vorliegende von uns beschriebene Fall wurde kürzlich von Schrieber-Facklam et al. als erster Mani-

festationsort eines extraartikulären Synovialsarkoms im Duodenum publiziert (9). Wir beschreiben hier das Follow-up und im Speziellen den Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die chromosomalen und zellulären Veränderungen beim Rezidiv.

Weichteilsarkome wie Synovialsarkome werden für gewöhnlich primär mit einer chirurgischen Resektion und einer anschliessenden postoperativen Radiotherapie behandelt.

Die chirurgische Entfernung mit dem Ziel einer R0-Resektion ist zentral in dieser Situation. Eine präoperative Chemotherapie im neoadjuvanten Setting scheint aufgrund der systemischen Wirkung (und damit der frühest infrage kommenden Therapie möglicher Metastasen) von Vorteil. Zudem können Tumoren durch dieses Vorgehen einer operativen Entfernung besser zugänglich gemacht werden (17, 18). Dieses sogenannte neoadjuvante Therapieregime besteht aus einer präoperativen Chemotherapie, einer chirurgischen Entfernung des Tumors und einer adjuvanten Chemotherapie.

Weichteilsarkome scheinen oft auf dramatische Weise auf die neoadjuvante Chemotherapie zu reagieren (19, 20). Die Masse an verbliebenen sichtbaren und vitalen Tumorzellen nach neoadjuvanter Chemotherapie ist ein Indikator für die Wirksamkeit der vorangegangenen Chemotherapie (21). Es finden sich Hinweise, dass jede Art des histologischen Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie (z.B. verminderte Zellularität, Fibrose, Schaumzellen, Koagulationsnekrosen) mit einem verbesserten Überleben korreliert (17).

Auf der anderen Seite scheint es, als ob das Ansprechen auf die Chemotherapie nur schwer aufgrund des prätherapeutischen histologischen Befundes vorhergesagt werden kann, wohingegen die durchflusszytometrische Untersuchung eine gewisse Vorhersagbarkeit des Tumorsprechens zuzulassen scheint (18).

Bei dem vorliegenden Fall scheint die neoadjuvante Chemotherapie für die unspezifischen myxoiden Stromaveränderungen verantwortlich zu sein. Trotz dieser Veränderungen fand sich die für das Sarkom typische t(X; 18)-Translokation bei der Aufarbeitung des Rezidivs.

Es zeigte sich, dass die neoadjuvante Chemotherapie lediglich für die reduzierte Zelldichte und die Stromaveränderungen verantwortlich war. Ein Einfluss auf die Translokation konnte nicht nachgewiesen werden, dies wahrscheinlich nicht zuletzt, da sie eine stabile strukturelle chromosomale Veränderung darstellt. Inwieweit derartige histopathologische Veränderungen des Tumorgewebes nach einer neoadjuvanten Chemotherapie von prognostischer Bedeutung sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Zusammenfassung

Der Gastrointestinaltrakt ist ein seltener primärer Manifestationsort eines Synovialsarkoms, und über nur wenige Fälle im Bereich des Ösophagus und des Magens wurde bisher berichtet. Wir berichteten über eine 39-jährige Frau, die wegen einer sechs Wochen dauernden Schmerzsymptomatik im Bereich des Abdomens vorstellig wurde. In der Computertomografie und der Gastroduodenoskopie fand sich ein ulzerierender Tumor des distalen Duodenums pars III. Die R0-Resektion zeigte bei der histopathologischen Untersuchung einen hochmalignen spindelzellartigen Tumor, der die SYT/SSX2-Translokation von t(X;18) zeigte. Dadurch konnte die Diagnose eines Synovialsarkoms des Duodenums gestellt werden. Die Patientin erhielt eine adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen Gemcitabine und Docetaxel. Sieben Monate nach Abschluss der Chemotherapie wurde ein Lokalrezidiv diagnostiziert. Dabei fand sich computertomografisch ein stenosierender Tumor im verbliebenen Teil des Duodenums. Mit dem Ziel einer erneuten Operation wurde eine neoadjuvante Chemotherapie initiiert, die aus Ifosamid und Adriblastin bestand. Nach der Resektion des Lokalrezidivs zeigte die pathologische Aufarbeitung eine deutlich reduzierte Zellularität des Tumors und myxoide Veränderungen des noch vorhandenen Tumorgewebes im Vergleich zum Ausgangsbefund der Primäroperation. Sowohl der Primärtumor als auch das Rezidiv zeigten die sarkomspezifische SYT/SSX2-Translokation von t(X; 18). Die Patientin starb schliesslich an massivem Krankheitsprogress mit Lebermetastasen. Zusammenfassend zeigte sich, dass die neoadjuvante Chemotherapie nicht zu einer kompletten Nekrose des Tumors führte. Die Chemotherapie im neoadjuvanten Setting führte lediglich zu einem Rückgang der Zellularität des Tumorrezidivs, zeigte jedoch keinen Einfluss auf das Fusionstranskript SYT/SSX2 der t(X; 18)-Translokation. ▲

Dr. med. Nabil Kalak
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Chirurgie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: nabil.kalak@kssg.ch

Quellen:

1. Tsuji S, Hisaoka M, Morimitsu Y.: Detection of SYT-SSX fusion transcripts in synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues. *AM J Pathol* 1998; 153: 1807–12.
2. Tsuneyoshi M, Yokoyama K, Enjoji M.: Synovial sarcoma: a clinicopathologic and ultrastructural study of 42 cases. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33: 23–29.
3. Harb WJ, Luna MA, Patel SR, et al.: Survival in Patients with synovial sarcoma of the head and neck: association with tumor location, size and extension. *Head and Neck* 2007; 8: 731–40.

4. Hsieh PP, Ho WL, et al.: Synovial sarcoma of the mediastinum. *J Chin Med Assoc* 2002; 65: 83–85.
5. Fetsch JF, Meis JM.: Synovial sarcoma of the abdominal wall. *Cancer* 1993; 72: 469–77.
6. Fisher C, Folpe AL, et al.: Intraabdominal synovial sarcoma: a clinicopathological study. *Histopathology* 2004; 45: 245–53.
7. Vera J, Garcia MD, Marigil M.: Biphasic synovial sarcoma of the abdominal wall. *Virchows Arch* 2006; 449: 367–72.
8. Guillou L, Coindre J, Gallager G et al.: Detection of the synovial sarcoma translocation t(X; 18)(SYT; SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a reliable and powerful diagnostic tool for pathologist. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. *Hum Pathol* 2001; 1: 105–12.
9. Schreiber-Facklam H, Bode-Lesniewska B, et al.: Primary monophasic synovial sarcoma of the duodenum with SYT/SSX2 type of translocation. *Human Pathology* 2007; 38: 946–49.
10. Smith S, Reeves BR, et al.: A consistent chromosome translocation in synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1987, 26: 197–80.
11. Sandberg AA, Bridge JA.: Updates on the cytogenetic and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Synovial sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2002, 133: 1–23.
12. Weiss SW, Goldblum JR.: Extra gastrointestinal stromal tumors. In: Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 5th edition. 2008: 565–79.
13. Coffin CM.: Synovial-based tumors and synovial sarcoma. In: Coffin CM, O'Shea PA, Dehner LP.: Pediatric soft tissue tumors: a clinical, pathological and therapeutic approach. 1st edition. Baltimore 1997: 295–310.
14. Turc-Carel C, Dal Cin P, Limon J, et al.: Involvement of chromosome X in primary cytogenetic change in human neoplasia: nonrandom translocation in synovial sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 1982–85.
15. Zilmer M, Harris CP, Steiner DS, Meisner LF.: Use of Nonbreakpoint DNA probes to detect the t(X;18) in interphase cells from synovial sarcoma. *Am J of Pathol* 1998; 152, 5: 1171–77.
16. Fisher C, de Bruijn DRH, Geurts van Kessel A.: Synovial Sarcoma. In: Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F (ed.). World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002: 200–40.
17. Collins C, Conrad E, Schmidt R, et al.: Neoadjuvant chemotherapy of soft tissue sarcoma: clinical and pathologic correlates of response. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 469.
18. Pezzi CM, Plllock RE, Evans HL, et al.: Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* 1989; 211: 476–81.
19. Stephens FO, Tattersall MHN, Marsden W, et al.: Regional chemotherapy with the use of cisplatin and doxorubicin as primary treatment for advanced sarcomas in shoulder, pelvis and thigh. *Cancer* 1987; 60: 724–35.
20. Konya A, Vigvary Z.: Neoadjuvant intraarterial chemotherapy of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1992; 3(suppl): 127–29.
21. Schmidt RA, Conrad EU III, Collins C et al.: Measurement and Prediction of the short-term response of soft tissue sarcomas to chemotherapy. *Cancer* 1993; 72 (9): 2593–2601.