

Diagnostische Aussagekraft der Zytologie für den Nachweis von Weichteilsarkomen bei Hund und Katze

C. Stockhaus¹, H. A. Schoon², Vera Grevel¹, G. Oechtering¹, E. Teske³

Aus der ¹Klinik für Kleintiere (Direktor: Prof. Dr. G. Oechtering) sowie dem ²Institut für Veterinär-Pathologie (Direktor: Prof. Dr. H. A. Schoon) der Universität Leipzig und dem ³Department of Clinical Sciences of Companion Animals, University of Utrecht, Niederlande

Schlüsselwörter:

Weichteilsarkom – Feinnadelaspirationsbiopsie – Zytologie

Zusammenfassung:

In einer prospektiven Untersuchung (1-12/2001) wurde die Aussagekraft der Zytologie bei der Diagnostik von Weichteilsarkomen überprüft. In die Studie wurden 95 Tiere (82 Hunde und 13 Katzen) mit mesenchymalen Weichteilproliferationen unterschiedlicher Lokalisationen einbezogen, bei denen mit Feinnadelaspirationsbiopsien die zytologischen Diagnosen von chronischen Entzündungen, anderen nichttumorösen sowie benignen oder malignen neoplastischen mesenchymalen Proliferationen gestellt wurden. Bei 72/95 Tieren erfolgte eine histologische Überprüfung der zytologischen Diagnose. Bei 23/95 Tieren mit der zytologischen Diagnose einer nicht-tumorösen Bindegewebsproliferation wurde das Verschwinden der Umfangsvermehrung in klinischen Verlaufskontrollen innerhalb von vier bis acht Wochen nach der Erstvorstellung überprüft. Es wurden 28 Sarkome (Fibrosarkom [n = 7], Hämangiosarkom [n = 7], Osteosarkom [n = 6], Hämangiopericytom [n = 2], Rhabdomyosarkom [n = 2], Liposarkom [n = 2], Synovialzellsarkom und Riesenzellsarkom [jeweils n = 1]), acht Neoplasien anderer Histogenese (Adenokarzinom [n = 2], skirrhöses Karzinom [n = 2], Plattenepithelkarzinom [n = 2], Meningeom [n = 1], Basaliom [n = 1]) sowie 67 chronische Entzündungen, nichttumoröse mesenchymale Proliferationen oder benigne mesenchymale Neoplasien festgestellt. Bei 23 von 28 Sarkomen wurde die zytologische Diagnose Sarkom gestellt, bei 3/28 eine chronische Entzündung, nichttumoröse mesenchymale Proliferation oder benigne mesenchymale Neoplasie vermutet. Bei 2/28 konnte keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Dignität getroffen werden. Bei 56/59 Patienten mit chronischen Entzündungen oder benignen Bindegewebsproliferationen wurde eine korrekte zytologische Diagnose der Dignität gestellt, bei 2/59 war die Dignität der Proliferation zytologisch nicht eindeutig beurteilbar und bei einem Tier wurde ein Sarkom vermutet. Bei acht Patienten mit Neoplasien anderer Histogenese als Sarkom wurden zytologisch keine korrekten Diagnosen gestellt. Bezüglich der Beurteilung der Dignität wurde mit der Zytologie eine Sensitivität von 84% (95%-Konfidenzintervall: 68,6-94,0%), eine Spezifität von 98% (91,0-99,9%) und eine diagnostische Sicherheit von 93% (85,7-97,1%) erzielt. Wurde als Kriterium zur Überprüfung der diagnostischen Genauigkeit neben der Dignität zusätzlich die Histogenese (epitheliale/mesenchymale Neoplasie) berücksichtigt, ließ sich eine Sensitivität von 77% (95%-Konfidenzintervall: 61,5-88,2%), eine Spezifität von 98% (90,8-99,9%) und eine diagnostische Sicherheit von 89% (81,4-94,4%) erreichen.

Key words:

Soft tissue sarcoma – Fine needle aspiration biopsy – Cytology

Summary:

The value of cytology in the diagnosis of soft tissue sarcoma in the dog and cat

In a prospective study (1-12/2001) the value of cytology in the diagnosis of soft tissue sarcoma was evaluated. We studied 95 (82 dogs and 13 cats) fine needle aspiration cytologies performed on soft tissue lesions of different origin. These proliferations comprised chronic inflammation, nonneoplastic mesenchymal proliferation, benign or malignant mesenchymal neoplasia. In 72/95 patients cytological results were controlled by histological examination. In 23/95 animals with suspected nonneoplastic mesenchymal proliferation diagnosis was confirmed by physical examination if complete regression of the masses within 4-8 weeks following first presentation had occurred. In 28 patients histology confirmed the diagnosis of sarcoma including fibrosarcoma (n = 7), hemangiosarcoma (n = 7), osteosarcoma (n = 6), hemangiopericytoma (n = 2), rhabdomyosarcoma (n = 2), liposarcoma (n = 2), giant cell sarcoma (n = 1), and synovial cell sarcoma (n = 1). In eight patients histopathology revealed diagnosis of malignancy of other histogenesis including adenocarcinoma (n = 2), scirrhous carcinoma (n = 2), squamous cell carcinoma (n = 2), meningioma (n = 1), and basalioma (n = 1). In 67 patients a chronic inflammation, nonneoplastic mesenchymal proliferation or benign mesenchymal neoplasia was diagnosed. In 23 patients with sarcoma, cytology confirmed this diagnosis in 23 patients, but in three patients cytology revealed benign mesenchymal proliferation and in two patients cytology showed mesenchymal proliferation of unknown malignancy. In 56/59 patients with chronic inflammations or benign mesenchymal proliferations cytological examination confirmed diagnosis of malignancy correctly whereas in two patients the result of cytology was mesenchymal proliferation of undetermined malignancy and in one patient cytology led to the diagnosis of sarcoma. In eight patients with tumors of other histological type than sarcoma, cytology did not reveal the correct diagnosis. Cytology was associated with high sensitivity (84%; 95%-confidence interval: 68.6-94%), specificity (98%; 91.0-99.9%), and diagnostic accuracy (93%; 85.7%-97.1%) in the determination of malignancy. These values were lower, if malignancy and histological type (epithelial/mesenchymal neoplasia) of the tumor had to be assessed by cytological examination (sensitivity: 77%, 95%-confidence interval: 61.5%-88.2%; specificity: 98%, 90.8%-99.9%; diagnostic accuracy: 89%, 81.4%-94.4%).

Einleitung

Sarkome kommen bei Hunden und Katzen häufig vor. Zu den Sarkomen des Weichteilgewebes zählen vor allem das Fibro-, Hämangio-, Rhabdomyo-, Leiomyo-, Synovialzell-, Riesenzell- und Liposarkom. Darüber hinaus können auch Osteo- und Chondrosarkome primär vom Weichteilgewebe ausgehen (8, 21, 24). Charakteristisch für diese Tumoren ist ein stark infiltratives Wachstum ohne Ausbildung einer echten Tumorkapsel und ein, abhängig vom Sarkomtyp und Differenzierungsgrad des Tumors, unterschiedliches Metastasierungspotenzial. Die radikale chirurgische Entfernung des Primärtumors mit einem Sicherheitsabstand von mindestens drei Zentimetern mit oder ohne adjuvante Bestrahlungs- oder Chemotherapie ist die Behandlung der Wahl (8). Für eine korrekte Operationsplanung sollte eine präoperative Diagnosestellung erfolgen. Hierfür können Feinnadelaspirationsbiopsien für zytologische Untersuchungen oder Stanz- und Exzisionsbiopsien für die Histopathologie verwendet werden (9). Der Nachteil so genannter histologischer Biopsienadeln ist die höhere Invasivität bei der Materialgewinnung, die deshalb in der Regel nur unter Vollnarkose durchführbar ist. Aufgrund der geringen Invasivität stellt die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) mit nachfolgender zytologischer Untersuchung eine sehr hilfreiche Methode dar. In der Humanmedizin wird die diagnostische Sicherheit der Zytologie für die Identifizierung von Weichteilsarkomen teilweise kritisch beurteilt, da es gelegentlich schwierig sein kann, Sarkome von reaktiven oder entzündlichen sowie benignen neoplastischen Weichteilproliferationen abzugrenzen (14, 18, 20). Zytologisch erfahrene Pathologen erzielen in der Humanmedizin eine diagnostische Sicherheit von 80-95% (1, 4, 5, 11, 14). In der Kleintiermedizin existieren bisher keine systematischen Untersuchungen zur diagnostischen Sicherheit der Zytologie bei Weichteilsarkomen. Auf die Probleme bei der zytologischen Differenzierung von benignen und malignen Bindegewebsproliferationen wird jedoch in der veterinärmedizinischen Literatur hingewiesen (2, 7, 24). Untersuchungen zur Erarbeitung

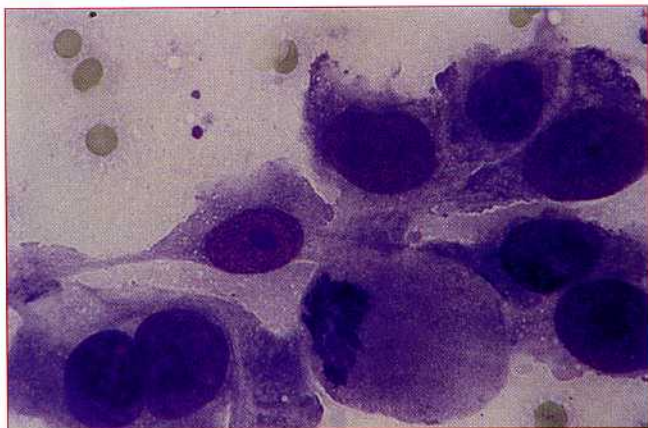


Abb. 1 Zytologisches Präparat eines Fibrosarkoms bei einem Hund: pleomorphe, teilweise abgerundete Fibroblasten mit Malignitätskriterien (Haemacolor®, Vergrößerung 1000×)

zytologischer Diagnosekriterien für den Nachweis von Fibrosarkomen beim Hund wurden kürzlich vorgestellt (23).

In der vorliegenden Arbeit sollte die diagnostische Sicherheit und Praktikabilität der Zytologie für den Nachweis von Weichteilsarkomen untersucht werden.

Material und Methoden

Patienten und Probengewinnung

In eine prospektive Untersuchung (1-12/2001) an der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig wurden 95 Tiere (82 Hunde und 13 Katzen) einbezogen, bei denen zytologisch die Diagnose einer mesenchymalen Weichteilproliferation gestellt wurde. Es handelte sich um Umfangsvermehrungen in den folgenden Lokalisationen: Haut/Unterhaut (n = 62), Abdomen (n = 8), Maulhöhle (n = 7), periartikuläres Gewebe (n = 4), Magenwand (n = 3), Darmwand (n = 2), Retrobulbärbereich (n = 2), extradurales Gewebe (n = 2), Vagina (n = 2), Nase, Bulla tympanica und Perikard (jeweils n = 1). Bei den Patienten wurde eine FNAB (20- bis 24-G-Kanülen; 5- oder 10-ml-Plastikspritze) mit oder ohne sonographische Kontrolle durchgeführt. Die Punktionen erfolgten durch verschiedene Tierärzte. Das Material für die zytologische Diagnostik wurde luftgetrocknet, auf einem Objektträger mit der Kanülenspitze oder einem zweiten Objektträger verteilt, mit einer hämatologischen Schnellmethode (Haemacolor®, Firma Lehmann, Berlin) gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht.

Auswertung des Probenmaterials

Die Begutachtung der Probe erfolgte durch einen Untersucher, der über die klinischen und radiologischen Befunde informiert wurde. Es wurde eine zytologische Zuordnung zu den Gruppen Sarkom (SA) oder benigne mesenchymale Proliferation (BMP) durchgeführt. Zu Letzterer zählten chronische Entzündungen, nichttumöröse mesenchymale Proliferationen sowie benigne mesenchymale Neoplasien. Bei Biopaten, die keine eindeutige zytologische Zuordnung zu diesen beiden Gruppen erlaubten, wurde die Diagnose mesenchymale Proliferation (MP) gestellt, bei der keine eindeutige zytologische Festlegung bezüglich der Dignität erfolgte.

Hinweise für ein Sarkom bestanden, wenn im Präparat ein Anteil von mehr als 50% Spindelzellen mit teilweise plumper Zellform (Abb. 1) und nur ein geringer Anteil Entzündungszellen vorhanden waren. Bei den Spindelzellen mussten in erhöhter Anzahl (> 5%) abgerundete, pleomorphe Zellen mit verklumptem Kernchromatin, prominenten und teilweise angulären Nukleoli sowie eventuell eine erhöhte Mitoserate von > 5% der Spindelzellen und Nekrosen auffällig sein. Darüber hinaus konnten weitere zytologische Malignitätskriterien wie atypische Kernmembranverdickungen, unphysiologische Mitosen oder Kerndeformationen vorliegen. Im Rahmen der zytologischen Untersuchung erfolgte keine nähere Charakterisierung des Sarkomtyps. Die Diagnose einer BMP wurde gestellt, wenn im Präparat der Anteil an Entzündungszellen wie Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, Granulozyten und anderer Zellen mehr als 50% betrug oder/und die Spindelzellen nur eine geringe Abrundungstendenz (< 5% der Spindelzellen) zeigten, keine deutliche Chromatinverklumpung feststellbar war und nur eine geringgradige Tendenz zur Ausbildung der oben angegebenen Malignitätskriterien vorlag. Eine genauere zytologische Differenzierung der BMP wurde nicht durchgeführt. Für die Ermittlung von prozentualen Angaben bei den Spindelzellen und Entzündungszellen wurde eine Zellpopulation von 100 Zellen bei einer 400fachen Vergrößerung ausgezählt.

Überprüfung der zytologischen Diagnose

Zur Überprüfung der zytologischen Diagnose erfolgte bei 72 Tieren eine histologische Untersuchung von exstirpiertem Gewebe oder einer Stanzbiopsie im Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Leipzig. Die Proben wurden in

4%igem Formalin fixiert und routinemäßig in Paraplast eingebettet. Die histopathologische Beurteilung erfolgte zunächst am HE-gefärbten Präparat. Soweit erforderlich wurden verschiedene Spezialverfahren (Azanfärbung und PAS-Reaktion) sowie immunhistologische Techniken (Nachweis von Vimentin, Desmin, Myoglobin, »Faktor VIII related antigen« und Lysozym mit der PAP-Methode) zur weiteren histogenetischen Differenzierung der Tumoren angewandt. Eine Sudanrot-Färbung am formalinfixierten Gefrierschnitt diente zur Absicherung der Diagnose eines Liposarkoms.

Bei 23 Patienten wurde die Diagnose einer nichttumörösen Bindegewebsproliferation durch klinische Kontrolluntersuchungen abgesichert, wenn vier bis acht Wochen nach der zytologischen Untersuchung die Umfangsvermehrung spontan oder durch antibiotische Behandlung vollständig verschwunden war.

Statistische Auswertung

Bei der statistischen Untersuchung wurden zunächst die Patienten mit korrekter positiver (a), korrekter negativer (d), falsch positiver (b) und falsch negativer Diagnose (c) eines malignen Tumors ermittelt. Danach wurden die 95%-Konfidenzintervalle und der Median der Sensitivität ($a/a+c$), Spezifität ($d/b+d$) und diagnostischen Genauigkeit ($(a+d)/(a+b+c+d)$) der Zytologie für die Festlegung der Dignität sowie der Dignität und Histogenese (epitheliale/mesenchymale Neoplasie) bestimmt. Für die Beurteilung der Dignität wurden nur Präparate von Tieren einbezogen, bei denen eine konkrete Diagnosestellung möglich war, sodass Patienten mit der Diagnose MP nicht berücksichtigt wurden. Die Dignität wurde auch dann als korrekt beurteilt, wenn bei malignen epithelialen Tumoren die Diagnose eines Sarkoms gestellt wurde. Bei der Überprüfung der Genauigkeit der Zytologie für die Festlegung der Histogenese wurden diese Diagnosen als falsch eingeordnet. Das Gleiche galt für epitheliale Tumoren, die zytologisch als MP angesprochen wurden.

Ergebnisse

Untersucht wurden 82 Hunde (32 verschiedene Rassen sowie Mischlinge; 45 männlich, 37 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 6,1 Jahren (Bereich: 1-13 Jahre) und 13 Katzen (Europäisch Kurzhaar; 9 männlich, 4 weiblich) mit einem Durchschnittsalter von 8,4 Jahren (Bereich: 2-16 Jahre).

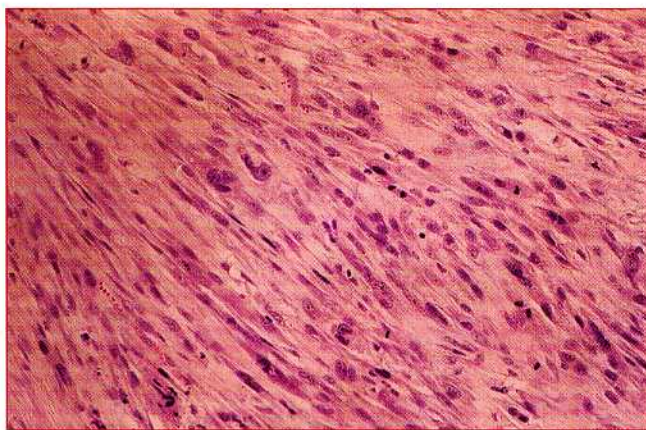


Abb. 2 Histologisches Präparat eines Fibrosarkoms bei einem Hund: sehr pleomorphe, spindelige mesenchymale Tumorzellpopulation mit zahlreichen Mitosefiguren, vereinzelt atypische Mitosen, vereinzelt mehrkernige Zellen (HE-Färbung, Vergrößerung 62,5×)

Bei 28 Tieren (Durchschnittsalter 6,9 Jahre; Bereich 1,4-14 Jahre) wurde histologisch ein Sarkom (Fibrosarkom [Abb. 1-3] $n = 7$, Hämangiosarkom [Abb. 4] $n = 7$, Osteosarkom $n = 6$, Hämangioperizytom $n = 2$, Rhabdomyosarkom $n = 2$, Liposarkom $n = 2$, Riesenzellsarkom und Synovialzellsarkom je $n = 1$) nachgewiesen (Tab. 1). Weiterhin wurden bei acht Patienten (Durchschnittsalter 8,7 Jahre, Bereich 5-16 Jahre) Neoplasien anderer Histogenese (Adenokarzinom $n = 2$, Plattenepithelkarzinom $n = 2$, skirrhöses Karziom $n = 2$, Basaliom und Meningiom je $n = 1$) sowie bei 59 Tieren (Durchschnittsalter 5,4 Jahre, Bereich 1-14 Jahre) eine benigne mesenchymale Proliferation (BMP) festgestellt.

Von den 28 Sarkomen wurde in 23 Fällen die Dignität sowie histogenetische Zuordnung als mesenchymaler Tumor korrekt beurteilt, während bei drei Tumoren (je ein Hämangio-, Riesen-

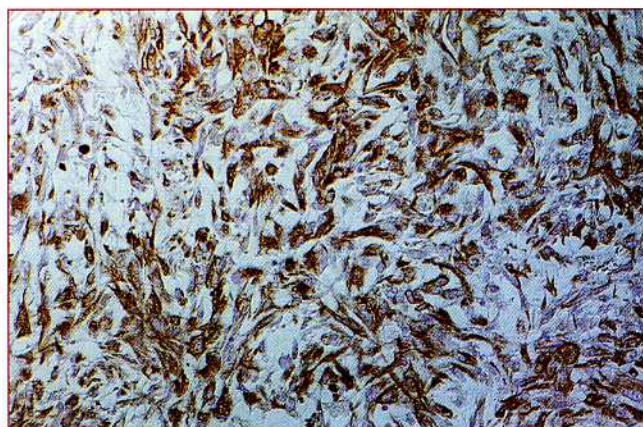


Abb. 3 Immunhistologisches Präparat eines Fibrosarkoms bei einem Hund: In zahlreichen wirbelig angeordneten Tumorzellen ist eine intrazytoplasmatische Expression von Vimentin, dem Marker mesenchymaler Zellen, nachweisbar. (Vimentin, Normarski-Interferenz-Kontrast, Vergrößerung 62,5×).

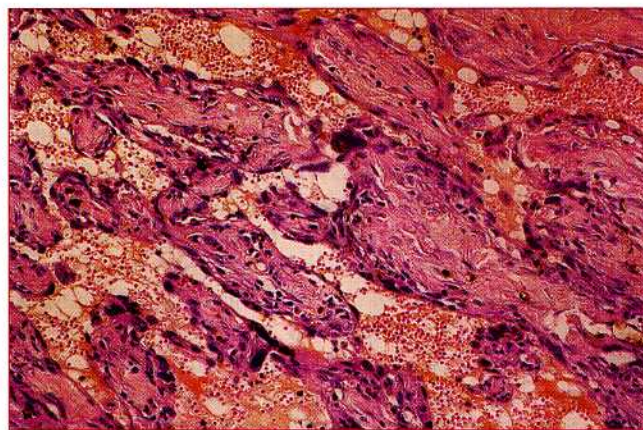


Abb. 4 Histologisches Präparat eines gut differenzierten kapillären Hämangiosarkoms bei einem Hund: Proliferation großer pleomorpher anaplastischer Endothelzellen, die blutgefüllte kapilläre Hohlräume bilden (HE-Färbung, Vergrößerung 62,5×)

Tumorart	Gesamt (n)	Haut, Unterhaut* (n)	Abdomen** (n)	Milz (n)	Maulhöhle (n)	Retrobulbär (n)	Perikard (n)
Fibrosarkom	7	7	–	–	–	–	–
Hämangiosarkom	7	3	2	1	–	–	1
Osteosarkom	6	4	1	–	–	1	–
Hämangioperizytom	2	2	–	–	–	–	–
Rhabdomyosarkom	2	2	–	–	–	–	–
Liposarkom	2	1	1	–	–	–	–
Riesenzellsarkom	1	–	–	–	1	–	–
Synovialzellsarkom	1	1	–	–	–	–	–
Summe	28	20	4	1	1	1	1

* Haut, Unterhaut inklusive periartikulärer, periösärer Strukturen;
 ** keine eindeutige Zugehörigkeit zu Abdominalorganen

Tab. 1 Tumorlokalisationen bei 28 Patienten mit Weichteilsarkomen

zell- und Rhabdomyosarkom) die zytologische Diagnose einer BMP (Abb. 5) gestellt wurde und in zwei Fällen (je ein Lipo- und Synovialzellsarkom) keine Festlegung der Dignität möglich war (mesenchymale Proliferation = MP).

Bei 56 der 59 Patienten mit BMP erfolgte eine korrekte zytologische Beurteilung der Dignität. Bei einem Hund mit abdominalem Hämangiosarkom erbrachte die zytologische Untersuchung den Verdacht auf eine BMP. Bei zwei Tieren mit BMP war es mit der zytologischen Untersuchung nicht möglich, eine konkrete Aussage zur Dignität zu treffen, sodass die Diagnose MP gestellt wurde.

Bei vier Patienten mit der zytologischen Diagnose eines Sarkoms wurde histologisch ein Adenokarzinom, skirrhöses Karzinom, Meningiom bzw. Plattenepithelkarzinom nachgewiesen. Drei Patienten mit dem zytologischen Verdacht auf eine BMP hatten ein Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom bzw. Basaliom. Bei einem Tier mit skirrhösem Karzinom wurde die zytologische Diagnose MP gestellt.

Unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen eine eindeutige zytologische Diagnosestellung hinsichtlich der Dignität

durchgeführt wurde (exklusive Patienten mit Diagnose MP), ergab sich für die zytologische Festlegung der Dignität eine Sensitivität von 84% (95%-Konfidenzintervall: 68,6-94,0%), eine Spezifität von 98% (91,0-99,9%) und eine diagnostische Sicherheit von 93% (85,7-97,1%). Wurde als Kriterium zur Überprüfung der diagnostischen Aussagekraft neben der Dignität zusätzlich die Histogenese (epithelialer/mesenchymaler Tumor) berücksichtigt, konnte mit der zytologischen Diagnostik eine Sensitivität von 77% (95%-Konfidenzintervall: 61,5-88,2%), eine Spezifität von 98% (90,8-99,9%) und eine diagnostische Sicherheit von 89% (81,4-94,4%) erzielt werden.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aussagekraft der Zytologie bei der Diagnostik von Weichteilsarkomen untersucht.

Aufgrund des speziellen therapeutischen Vorgehens ist es bei diesen Tumoren für den behandelnden Tierarzt wesentlich, präoperativ über die Dignität der vorliegenden Gewebeeränderung informiert zu sein. Dies kann mithilfe einer FNAB für die Zytologie oder Stanzbiopsien für eine histologische Untersuchung erfolgen. FNAB sind minimal invasiv und mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden. Darüber hinaus ist es häufig innerhalb kurzer Zeit möglich, eine Diagnose zu erhalten (24). **Biopsien** größeren Durchmessers, die auch für eine histologische Untersuchung geeignet sind, können nur unter Durchführung einer Anästhesie gewonnen werden und es besteht ein größeres Blutungs- und Infektionsrisiko. Darüber hinaus wird in humanmedizinischen Arbeiten ein höheres Risiko für eine Metastasierung über den Stichkanal beschrieben (11). Als Vorteil von Stanzbiopsien gilt die größere diagnostische Sicherheit (4), insbesondere auch für die Festlegung des Sarkomtyps, was gelegentlich aber auch nur mit immunhistochemischen oder -zytochemischen und teilweise sogar elektronenmikroskopischen Untersuchungen möglich ist (15, 24).

Da bei einer **zytologischen Untersuchung** nur Einzelzellen oder kleine Zellverbände im Präparat vorliegen, lässt sich das

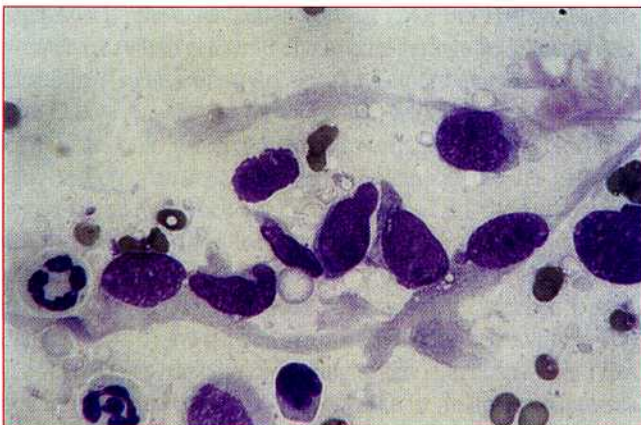


Abb. 5 Zytologisches Präparat einer chronischen aktiven Entzündung bei einem Hund: Fibroblasten mit deutlichen Kernmaligntätskriterien (Haemacolor®, Vergrößerung 1000×)

Wachstumsverhalten eines Tumors mit dieser Methode nicht adäquat beurteilen (24). Die Zuordnung der Dignität orientiert sich vor allem an dem Vorliegen von zytologischen Malignitätskriterien bei Spindelzellen sowie der Verteilung einzelner Zellpopulationen und eventuell dem Vorhandensein spezifischer extra- oder intrazellulärer Substanzen. Da wiederholt reparative, nichtneoplastische Veränderungen oder entzündliche Prozesse als Sarkome fehlinterpretiert wurden, galt die Zytologie als zu unsichere Untersuchungsmethode für diese Tumoren (14, 18). Aufgrund dieser Problematik und den fatalen Folgen einer falsch positiven oder falsch negativen Tumordiagnose wurde für zytologische Befunde mit unklarer Dignität die Diagnose mesenchymale Proliferation definiert, bei der keine konkrete Zuordnung zu einem malignen oder benignen Prozess möglich ist und eine histologische Untersuchung zur weiteren Abklärung durchgeführt werden muss (21). In unserer Arbeit betrug der Anteil an mesenchymalen Proliferationen 7,3%. In einer retrospektiven Untersuchung zur Zytologie von Umfangsvermehrungen der Haut, Unterhaut und Maulhöhle lag der Anteil mesenchymaler Proliferationen bei 4-13% (21). Auch bei anderen Organsystemen ist es gelegentlich problematisch, eine korrekte zytologische Zuordnung dieser mesenchymalen Proliferationen vorzunehmen (22).

In systematischen human- und veterinärmedizinischen Arbeiten (12-14, 23) wurden statistisch signifikante **Diagnosekriterien für den Nachweis von Weichteilsarkomen** erarbeitet. Trotz dieser Nachweiskriterien bleibt unklar, ob sie auch für die Diagnostik gut differenzierter Fibrosarkome (14, 18) sicher anwendbar sind und für den zytologischen Nachweis anderer Weichteilsarkome verwendet werden können. In unserer Arbeit war der Anteil an Hämangiosarkomen, Osteosarkomen sowie anderen Sarkomformen, die nicht von Fibroblasten ausgingen, überraschend hoch. Mit den verwendeten Diagnosekriterien ließ sich auch bei diesen Tumoren die Dignität mit ausreichender Sicherheit beurteilen. Vor allem bei Hämangiosarkomen und -perizytomen ist die Präparatqualität häufig unzureichend, da hier stets eine massive Blutkontamination und nur ein geringer Anteil diagnostisch relevanter Zellen vorliegt (24). Bei Hämangioperizytomen ist zudem gelegentlich nur eine geringe zelluläre Atypie feststellbar, sodass die zytologische Tumordiagnose erschwert wird. Da die Anzahl der verschiedenen Sarkomformen teilweise gering war, kann basierend auf der vorliegenden Untersuchung keine sichere Aussage getroffen werden, ob die festgestellte diagnostische Sicherheit der Tumordiagnose auf alle Sarkomformen in gleichem Maße übertragbar ist. Eine Festlegung des Sarkomtyps wurde auf Grundlage der zytologischen Untersuchung nicht angestrebt. Sie wird auch in humanmedizinischen Untersuchungen (4, 5) sowie von veterinärmedizinischen Autoren (24) nicht empfohlen, da bei der zytologischen Diagnostik keine Beurteilung der Gewebearchitektur möglich ist. In unserer Untersuchung zeigte sich, dass Weichteilsarkome bei der Verwendung der hier angegebenen Diagnosekriterien mit einer Sensitivität (Aussagekraft für die Identifizierung von Tieren mit Tumor) von 84% und einer Spezifität (Aussagekraft für die Identifizierung

von Tieren, die keinen Tumor haben) von 98% nachweisbar sind. Die **diagnostische Sicherheit** ist, analog zu humanmedizinischen Untersuchungen (1, 4, 5, 11, 14) geringer, wenn zytologisch der genaue Sarkomtyp beurteilt werden soll. Die im Vergleich zur Sensitivität deutlich höhere Spezifität wurde teilweise auch von anderen Autoren bestätigt und könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass in zytologischen Präparaten aufgrund des geringen Materialumfangs gelegentlich repräsentatives Zellmaterial fehlt, was zu einer falsch negativen Tumordiagnose führen kann (10), während die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven Diagnose bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers geringer ist. Einige Autoren beurteilen die diagnostische Sicherheit für den Nachweis von Weichteilsarkomen als sehr gering (3, 19). Dies ist teilweise durch zu hohe Ansprüche an die Zytologie (17), wie zum Beispiel der Forderung einer korrekten Subklassifizierung des Sarkomtyps, zu erklären. Neben den genannten Einflussfaktoren auf die diagnostische Sicherheit der Zytologie ist festzustellen, dass es mit dem gewählten Untersuchungsansatz nicht gelingen kann, die isoliert und unabhängig von anderen Methoden durch die Zytologie erzielbare diagnostische Sicherheit zu ermitteln, da in diesem Fall dem Zytologen keine klinischen bzw. radiologischen Daten hätten bekannt sein dürfen. Diese Daten sind jedoch für das Untersuchungsergebnis und die Wertigkeit bzw. Praktikabilität der klinischen Zytologie wesentlich, weshalb sie in der vorliegenden Arbeit analog zu anderen Untersuchungen bei der zytologischen Befunderhebung mit berücksichtigt wurden (1, 4, 5, 11, 14).

In unserer Arbeit wurden Präparate, bei denen aufgrund schlechter Qualität oder anderer Ursachen keine konkreten Diagnosen zur Dignität stellbar waren, analog zu den Arbeiten anderer Autoren (4, 6, 11, 14, 15) nicht statistisch berücksichtigt. Im Gegensatz dazu interpretierten Costa et al. (5) in ihrer Studie zytologische Präparate, die keine vollständige Auswertung zuließen, als Fehldiagnosen. Da Zellen von mesenchymalen Tumoren häufig stark durch Fasern fixiert werden, sind FNAB bei diesen Neoplasien gelegentlich zellarm und bis zu 20% der Proben (11) nicht beurteilbar. Sehr problematisch ist der Versuch, zellarme zytologische Präparate zwingend interpretieren zu wollen, um aus der Biopsie einen klinischen Nutzen zu ziehen (11). Die Häufigkeit von Präparaten mit geringem diagnostischem Wert kann dadurch vermindert werden, dass der Untersucher über die klinischen und radiologischen Befunde informiert ist und die Biopsie selbst durchführt (11), was in unserer Untersuchung nicht möglich war. Durch die Kenntnis dieser Befunde ist es für den Pathologen wesentlich einfacher, die Dignität der Umfangsvermehrung zu beurteilen. Die Biopsie sollte bei einer derben Konsistenz des zu punktierenden Gewebes mit größeren Kanülen bis zu einem Durchmesser von 18 Gauge unter Verwendung eines hohen Unterdrucks von bis zu 20 ml mit einer Plastikspritze durchgeführt werden (3, 14, 16). Dadurch lässt sich die Zellularität des Präparates beträchtlich erhöhen. Auch wenn das Risiko einer Tumorzellverschleppung durch den Stichkanal minimal ist, sollte der Biopsiekanal so gewählt werden, dass er bei der Tumorexstirpation mit erfasst wird (14). Da vor allem

große und undifferenzierte Tumoren häufig ausgeprägte Nekrose- sowie Blutungsareale enthalten, sollte mehrfach in unterschiedlichen Richtungen aspiriert werden und die Punktion in Bereichen mit weicher oder flüssiger Konsistenz vermieden werden (14, 16). Eine sofortige zytologische Untersuchung hat den Vorteil, dass beim Vorliegen von zu wenig oder nicht auswertbarem Material die Biopsie unmittelbar wiederholt werden kann (4). Auch dieses war in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, sodass teilweise Präparate mit geringer Zellularität vorlagen. Neben diesen methodischen Aspekten ist als Grundvoraussetzung für eine zuverlässige zytologische Diagnostik eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers mit dieser Methode zu nennen, da sonst die Gefahr von Fehldiagnosen sehr groß ist (5).

Bei 8,5% der Patienten mit dem zytologischen Verdacht auf einen mesenchymalen Prozess wurden bei der histopathologischen Untersuchung **Neoplasien anderer Histogenese** nachgewiesen, wobei es sich in der Mehrzahl der Fälle um Karzinome handelte. Grundsätzlich ist es jedoch mit der zytologischen Untersuchung möglich, epitheliale und mesenchymale Tumoren zu differenzieren (24). Während epitheliale Tumoren häufig Gewebeverbände ausbilden, liegen die Zellen in zytologischen Präparaten mesenchymaler Tumoren oft als Einzelzellen vor und haben eine Spindelform. Neben zytomorphologischen Kriterien kann auch das Vorliegen extrazellulärer Matrixsubstanzen die Zuordnung eines mesenchymalen Tumors erleichtern. Bei epithelialen Tumoren mit deutlichen bindegewebigen Anteilen, wie dem skirrhösen Karzinom, ist es gelegentlich schwierig, eine korrekte zytologische Differenzierung durchzuführen (24). Bei sehr undifferenzierten Karzinomen besteht eine starke Tendenz zur Zellexfoliation, wobei die Zellen häufig eine pleomorphe, teilweise auch lang gestreckte, spindelige Form haben, sodass eine Unterscheidung von Sarkomen ebenfalls Probleme bereitet (24). Darüber hinaus ist es möglich, dass aufgrund des geringen Materialumfangs bei einer FNAB nur Zellen aus dem Bereich der Tumorbegleitentzündung aspiriert werden und kein repräsentatives Zellmaterial gewonnen wird.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit der zytologischen Diagnostik von FNAB bei ausreichender Erfahrung des Untersuchers eine hohe diagnostische Sicherheit für den Nachweis von Weichteilsarkomen und deren Unterscheidung von nichtneoplastischen oder benignen neoplastischen Bindegewebsproliferationen erzielbar ist. Somit eignet sich diese Untersuchungsmethode als präoperatives Screening bei Weichteiltumoren. Bei unklaren zytologischen Befunden oder »negativen Tumordiagnosen« bei Prozessen, die klinisch tumorverdächtig erscheinen, sollte eine histologische Untersuchung durchgeführt werden. Die zytologische Diagnose eines Sarkoms sollte darüber hinaus nach der Tumorexstirpation durch eine genaue histopathologische Charakterisierung des Tumors ergänzt werden.

Literatur

- Akerman M, Rydholm A, Persson BM. Aspiration cytology of soft-tissue tumors. The 10-year experience at an orthopedic oncology center. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 407-12.
- Baker R, Lumsden JH. The skin. In: *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*, 1st ed. New York: Mosby 1999; 39-70.
- Barth RJ, Merino MJ, Solomon D, Yang JC. A prospective study of the value of core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses. *Surgery* 1992; 112: 536-43.
- Bennett KW, Abdul-Karim FW. Fine needle aspiration cytology vs. needle core biopsy of soft tissue tumors. A comparison. *Acta Cytol* 1994; 38: 381-4.
- Costa MJ, Campman SC, Davis RL, Howell LP. Fine-needle aspiration cytology of sarcoma: retrospective review of diagnostic utility and specificity. *Diagnostic Cytopathol* 1996; 15: 23-32.
- Gonzalez-Campora R, Munoz-Arias G, Otal-Salaverri C, Jorda-Heras M, Garcia-Alvarez E, Gomez-Pascual A, Garrido-Cintado A, Hevia-Vazquez A, Sanchez-Gallego F, Galera-Davidson H. Fine needle aspiration cytology of primary soft tissue tumors. Morphologic analysis of the most frequent types. *Acta Cytol* 1992; 36: 905-17.
- Hall RL, MacWilliams PS. The cytologic examination of cutaneous and subcutaneous masses. *Sem Vet Med Surg* 1988; 3: 94-108.
- Kessler M. Tumoren der Haut. In: *Kleintieronkologie*. Kessler M, Hrsg. Berlin: Parey 1999; 219-60.
- Kessler M. Gewebediagnose. In: *Kleintieronkologie*. Kessler M, Hrsg. Berlin: Parey 1999; 93-118.
- Kissin MW, Fisher C, Webb AJ, Westbury G. Value of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours: a preliminary study on the excised specimen. *Br J Surg* 1987; 74: 479-80.
- Layfield LJ, Anders KA, Glasgow BJ, Mirra JM. Fine-needle aspiration of primary soft-tissue lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 420-4.
- Liu K, Dodge RK, Layfield LJ. Logistic regression analysis of high grade spindle cell neoplasms. *Acta Cytol* 1999; 43: 593-600.
- Liu K, Dodge RK, Layfield LJ. Logistic regression analysis of low grade spindle cell lesions. *Acta Cytol* 1999; 43: 143-52.
- Miralles TG, Gosalbez F, Menendez P, Astudillo A, Torre C, Buesa J. Fine needle aspiration cytology in soft-tissue lesions. *Acta Cytol* 1986; 30: 671-8.
- Nguyen GK. What is the value of fine-needle aspiration biopsy in the cytodagnosis of soft-tissue tumors? *Diagnostic Cytopathol* 1988; 4: 352-5.
- Oland J, Rosen A, Reif R, Sayfan J, Orda R. Cytodiagnosis of soft tissue tumors. *J Surg Oncol* 1988; 37: 168-70.
- Pack GT. End results in the treatment of sarcomata of the soft somatic tissue. *J Bone Joint Surg* 1954; 36: 241-63.
- Powers CN, Berardo MD, Frable J. Fine-needle aspiration biopsy: Pitfalls in the diagnosis of spindle-cell lesions. *Diagnostic Cytopathol* 1994; 10: 232-41.
- Rosenberg S, Glatstein EJ. Perspectives on the role of surgery and radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremities. *Semin Oncol* 1981; 8: 190-200.
- Shin MH, Hajdu SI. Management of soft tissue sarcomas of the extremity. *Semin Oncol* 1981; 8: 172-9.
- Stockhaus C, Teske E. Die zytologische Diagnostik von Umfangsvermehrungen der Haut, Unterhaut und Mundhöhle bei Hund und Katze – Eine retrospektive Untersuchung (1995). *Kleintierprax* 1998; 44: 421-34.
- Stockhaus C, Teske E. Klinische Erfahrungen mit der zytologischen Diagnostik beim Hund. *Schweiz Arch Tierheilk* 2000; 143: 233-40.
- Tammena I, Stockhaus C, Teske E, Rudolph R, Brunnberg L. Zur zytologischen Untersuchung von kutanen Fibrosarkomen beim Hund. 10. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und klinische Laboratoriumsdiagnostik der DVG“, München 2001; 81-2.
- Tyler RD, Cowell RL, Meinkoth JH. Cutaneous and subcutaneous lesions. In: *Diagnostic Cytology and Haematology in the Dog and Cat*, 2nd ed. St. Louis: Mosby 1999; 20-51.

Dr. C. Stockhaus
 Klinik für Kleintiere
 Veterinärmedizinische Fakultät
 der Universität Leipzig
 An den Tierkliniken 23
 04103 Leipzig