

Histopatologická diagnostika nádorů měkkých tkání

Karel Veselý

I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Přehledový text uvádí do klasifikace a tkáňové diagnostiky nádorů měkkých tkání se zaměřením na metody odběru tkáně pro histopatologická a další pomocná vyšetření, která jsou esenciální pro histotypizaci a určení stupně malignity (histologického „grade“), nezbytné podklady pro plánování další terapie. Zdůrazněn je rostoucí význam molekulárně biologických metod, které umožňují detekci specifických translokací, charakterizujících část tumorů měkkých tkání. Dále jsou shrnuty význam, přínos a nedostatky současných gradingových systémů s úvahou o potenciálních budoucích trendech.

Klíčová slova: nádory měkkých tkání, sarkom, stupeň malignity.

Histopathological diagnosis of soft tissue tumours

An introduction to a classification and tissue diagnostics of soft tissue tumors is presented. The review is focused on tissue retrieval methods for histopathological and other ancillary studies, which are essential for histotyping and grading of soft tissue sarcomas and thus for planning further therapy. The growing importance of the molecular biologic techniques, which enables a detection of specific translocations characteristic for some soft tissue neoplasms, is highlighted. The benefits and shortcomings of the currently employed grading systems are briefly summarized and potential future trends are delineated.

Key words: soft tissue neoplasms, sarcoma, grade.

Onkologie 2010; 4(5): 293–296

Úvod

Nádory měkkých tkání obvykle nejsou mezi patologi příliš oblíbenou subspecializací, a to z důvodu jejich mimořádné morfologické heterogenity a vzácnosti jejich výskytu (1), i když pokud do nádorů měkkých tkání oprávněně zahrneme značné množství nejrozličnějších tukových nádorů a kožních nádorů typu měkkých tkání, je i pro nespecializovaného histopatologa tato skupina nádorů každodenní rutinou. Rovněž základně blandní histologický vzhled některých jednotek může vést ke značným diagnostickým obtížím (2).

Co se týče neobvyčejné typové diversity nádorů měkkých tkání, současná WHO klasifikace (3) pouze maligních nádorů měkkých tkání, sarkomů, rozeznává kolem 50 druhů, jejichž nomenklatura se obvykle odvíjí od tkáně, kterou nejvíce připomínají. Nádory jsou tak klasifikovány na adipocytární, fibroblastické/myofibroblastické, tzv. fibrohistiocytární, hladkosvalové, vaskulární, z příčně pruhovaného svalstva, nejisté diferenciace a na další kategorie. Jejich korektní diagnóza je nutná vzhledem k velmi variabilnímu biologickému chování, jež jednotlivé typy nádorů měkkých tkání vykazují, od zcela benigního průběhu přes nádory bez metastatického potenciálu, ale se schopností opakovaných úporných recidiv, až po léze s vysoce agresivním průběhem s časným rozsáhlým vzdáleným metastazováním. V nedávné minulosti byl za nejčastější jednotku považován maligní fibrózní histiocytom (MFH),

tvořící zhruba třetinu případů, dále leiomyosarkom, liposarkom a synoviální sarkom, představující každý kolem jedné desetiny až sedminy případů sarkomů měkkých tkání (4). Rhabdomyosarkom je nejčastějším sarkomem měkkých tkání dětského věku. Recentně je stále diskutována kategorie maligního fibrózního histiocytomu, což reflektuje i současná WHO klasifikace, která nádory této skupiny označuje jako „high-grade“ nediferencované sarkomy. Pleomorfní MFH přestává být definovatelnou a reprodukovatelnou jednotkou (5) a u většiny lézí dříve takto klasifikovaných mohou být nalezeny jiné linie diferenciace. Subklasifikace pleomorfních sarkomů není pouze akademickou otázkou, neboť tumory s myogenní diferenciací jakéhokoli typu se vyznačují zvláště agresivním chováním. Dle některých autorů jsou dokonce tyto nádory nejvíce zastoupenou skupinou (6), kdy různé typy leiomyosarkomu jsou hlavní diferenciálně diagnostickou alternativou MFH. Podle současných představ nediferencované pleomorfní sarkomy, tedy MFH, představují pouze minoritu případů a jsou diagnózou per exclusionem. Termín maligní fibrózní histiocytom byl ve WHO klasifikaci ponechán pouze pro zachování kontinuity s vysvětlením konceptuálních změn a v dalších vydáních bude zřejmě od této terminologie upuštěno, přičemž svoji roli hrají i histogenetické aspekty, neboť je již dlouho známo, že tyto afekce nemají žádný vztah k histiocytům. Z kategorie MFH byl rovněž vyčleněn myxofibrosarkom (dříve

myxoidní varianta MFH) patřící mezi nejčastější sarkomy postihující starší pacienty, který je nyní považován za charakteristický fibroblastický tumor s definovanou klinikou a histomorfologií.

Metody odběru vzorků pro tkáňovou diagnózu

Histopatologické vyšetření je pro diagnózu tumoru měkkých tkání esenciální (4); výsledkem analýzy je určení histologického typu a stanovení stupně malignity (histologického „grade“) sarkomu. Přesná předoperační histopatologická diagnóza je klíčová pro selekci terapeutické strategie. Diagnostická biopsie by měla být provedena u všech lézí měkkých tkání větších rozměrů než 5 cm vyjma jednoznačných podkožních lipomů a u všech subfasciálních případů nezávisle na jejich velikosti (2).

Perkutánní biopsie silnou jehlou je bezpečná a dle části autorů efektivní, v mnoha velkých centrech je preferována před incizní otevřenou biopsií, která má vyšší frekvenci komplikací (7). Subtyp a „grade“ tumoru mohou být stanoveny v 80 % případů biopsií silnou jehlou a diagnostická přesnost je udávána v intervalu 95–99 %, i když v některých studiích se objevují nižší čísla (8) a při této metodě je nutné plně využít všech výhod multidisciplinárního přístupu. Benefitem je rovněž nižší ekonomická nákladnost.

Otevřená incizní biopsie je spolehlivá diagnostická metoda spojená se získáním dosta-

tečného množství tkáně, s možností stanovení histologického „grade“ a možností aplikace dalších pomocných diagnostických metod, zahrnujících imunohistochemické vyšetření, použití metod molekulární biologie s detekcí diagnostických chromozomálních abnormalit, elektron-mikroskopického vyšetření a konzervaci nádorové tkáně v tkáňové bance pro budoucí analýzy. Pokud je incizní biopsie prováděna v centru se zkušeností s diagnostikou a terapií nádorů měkkých tkání, je dostatečně bezpečná (9). Někteří velmi uznávaní autoři zpochybňují současné trendy diagnostiky sarkomů měkkých tkání, které podle nich dosti často vedou k terapii tumorů nejistého histotypu a histologického „grade“, stanovovaných na stále menších bioptických vzorcích (10).

Excizní biopsie může být provedena u snadno dosažitelných superficiálních lézí na trupu nebo končetinách menších než 3 cm. U větších lézí, které mohou představovat sarkomy, je excizní biopsie nevhodná a může další léčbu komplikovat (2).

Cytologické vyšetření preparátů tenkojehlové aspirace může být užito pro verifikaci recidivy nebo metastázy do lymfatické uzliny a teoreticky lze touto metodou provést primární diagnózu, nicméně pokud je pro plánování terapie nutný histologický grading, je nepoužitelné. Specifická cytologická diagnóza je velmi nízká, v sestavě Palmera, et al. (11) byl histologický typ sarkomu identifikován pouze ve 14 %.

Jakékoli tkáňové či cytologické vzorky by měly být hodnoceny histopatologem, který je specializován v oboru diagnostiky měkkých tkání (4, 12, 13); mezi nespécializovanými patology mohou být sarkomy mylně klasifikovány až ve 25–40 % případů. Významné omyly se zásadním vlivem na terapeutická rozhodnutí zahrnují nejčastěji benigní léze chybně klasifikované jako sarkomy, další čteně se vyskytující významnou chybou je posun o 2 stupně v třístupňovém gradingovém systému (13). Problematické léze v analýze Arbiserové, et al. (13) zahrnovaly vřetenobuněčný lipom a lipom s tukovou nekrózou, které byly označeny jako dobře diferencovaný liposarkom, neobvyklé varianty fasciitis a desmoplastický melanom.

Histopatologická diagnóza nádorů měkkých tkání

Základem tvorby diagnózy měkkotkáňové afekce jsou kvalitní rutinní preparáty, zhotovené ze vzorků tkáně fixovaných formalinem a zalitých do parafínu, barvené hematoxylinem a eozinem. Již základní barvení v mnoha případech umož-

ňuje dosažení jednoznačné diagnózy. V případě nejistoty či pro potvrzení morfologického dojmu indikuje patolog další pomocná vyšetření, zejména imunohistochemickými metodami s vizualizací různých antigenů, např. intermediárních buněčných filament ve tkáních, což umožňuje určit specifickou linii diferenciace nádorových buněk (příkladem je desmin u nádorů s myogenní diferenciací). Imunohistochemické metody zatlačily do pozadí dříve významně se uplatňující elektron-mikroskopické vyšetření buněčné ultrastruktury, neboť jsou metodicky a časově méně náročné. Nicméně stále platí, že v expertních rukou je elektronová mikroskopie stejně tak dobrá, ne-li lepší než imunohistochemie a umožňuje klasifikaci i morfologicky a imunofenotypově nevyhraněných lézí (14).

Genetická analýza pomocí v současnosti široce se rozvíjejících molekulárně biologických metod (PCR, FISH) může být v diagnostice sarkomů měkkých tkání velmi užitečná, zvláště u tzv. sarkomů z malých modrých okrouhlých buněk (tumory rodiny Ewingova sarkomu, rabdomyosarkom), dále u synoviálních sarkomů a dle některých autorů umožňuje predikci chování

u specifických typů sarkomů (15). Tyto metody lze aplikovat na formalinem fixované a do parafínu zalité tkáně, čímž se značně zvyšuje jejich praktická využitelnost.

Genetické alterace byly popsány u velkého počtu tumorů měkkých tkání a detekce těchto změn umožňuje identifikovat nádory dříve obtížně klasifikovatelné, zvláště pleomorfní sarkomy měkkých tkání (16). Pomocí genetiky můžeme sarkomy měkkých tkání klasifikovat do dvou velkých skupin. První skupinu tvoří nádory se specifickými pravidelnými genetickými změnami, např. s recipročními translokacemi se vznikem fúzních genů (4, 7). Mezi nejznámější genetické rearanže patří translokace t(11; 22) či t(21; 22) u rodiny tumorů Ewingova sarkomu nebo t(X; 18) u synoviálního sarkomu. Fúzní geny, které jsou produktem těchto translokací a představují specifické diagnostické markery, kódují chimérické proteiny, významně se uplatňující v nádorové biologii, kdy mají funkci abnormálních transkripčních faktorů nebo tyrozinkináz, které deregulují četné klíčové signální buněčné dráhy. Výčet vybraných konzistentních translokací u nádorů měkkých tkání je v tabulce 1.

Tabulka 1. Chromozomální aberace u nádorů měkkých tkání (Podle: Mertens F, Panagopoulos I, Mandahl N. Genomic characteristics of soft tissue sarcomas. Virchows Arch. 2010; 456(2): 129–139)

Typ tumoru	Typ aberace	Postižené geny
Atypický lipomatózní tumor	kruhový chromozom	amplifikace např. <i>MDM2</i> , <i>CDK4</i> , <i>HMG2A</i>
Myxoidní nebo kulatobuněčný liposarkom	t(12; 16) (q13; p11) t(12; 22) (q13; q11–q12)	<i>CHOP</i> , <i>TLS</i> , <i>EWS</i>
Solitární fibrózní tumor	der(12) (q13–15)	Neznámé
Inflamatorní myofibroblastický tumor	t(1; 2) (q21; p23) inv(2) (p23 q35) t(2; 2) (p23; q13) a další	<i>ALK</i> , <i>TPM3</i> , <i>ATIC</i> , <i>RANBP2</i>
Infantilní fibrosarkom	t(12; 15) (p13; q25)	<i>ETV6</i> , <i>NTRK3</i>
Myxoinflamatorní fibroblastický sarkom	t(1; 10) (p22; q24) kruhový chromozom	<i>FGF8</i> , <i>NPM3</i> amplifikace např. <i>VGLL3</i>
Low-grade fibromyxoidní sarkom	t(7; 16) (q34; p11) t(11; 16) (p11; p11)	<i>FUS</i> , <i>CREB3L2</i> , <i>CREB3L1</i>
Dermatofibrosarkom nebo obrovskobuněčný fibroblastom	t(17; 22) (q22; q13)	<i>COL1A1</i> , <i>PDGFB1</i>
Alveolární rhabdomyosarkom	t(2;13) (q35; q14) t(1; 13) (p36; q14) t(2; 13) (q36; q14) a další	<i>PAX3</i> , <i>FOXO1A</i> , <i>PAX7</i> , <i>NCOA1</i>
Angiomatoidní fibrózní histiocytom	t(2; 22) (q33; q12) t(12; 16) (q13; p11) další	<i>EWSR1</i> , <i>CREB1</i> , <i>FUS</i> , <i>ATF1</i>
Synoviální sarkom	t(X; 18) (p11.2; q11.2)	<i>SSX1</i> nebo <i>SSX2</i> , <i>SS18</i>
Světlobuněčný sarkom	t(12; 22) (q13; q12)	<i>EWSR1</i> , <i>CREB1</i> , <i>ATF1</i>
Ewingův sarkom nebo periferní primitivní neuroektodermální tumor	t(11;22) (q24; q12) t(21;22) (q22; q12) další	<i>FLI1</i> , <i>ERG</i> , <i>ETV1</i> , <i>EWS</i> , <i>FEV</i> , <i>E1AF</i>
Desmoplastický tumor z malých okrouhlých buněk	t(11; 22) (p13; q12)	<i>WT1</i> , <i>EWS</i>
Extraskelální myxoidní chondrosarkom	t(9; 22) (q21–31; q12.2) t(9; 17) (q22;q11)	<i>TFG</i> , <i>NR4A3</i> , <i>TCF12</i> , <i>EWSR1</i>
Alveolární sarkom měkkých částí	t(X; 17) (p11; q25)	<i>TFE3</i> , <i>ASPSR1</i>

Druhou geneticky definovanou skupinu tumorů měkkých tkání konstituují jednotky s nespécifickými genetickými alteracemi a komplexními nebalancovanými karyotypy (18). Tato skupina zahrnuje nediferencované pleomorfní sarkomy (MFH), liposarkomy jiného než myxoidního typu, leiomyosarkomy a angiosarkomy.

Histologický grading sarkomů měkkých tkání

Histologický „grade“ je v současné době považován za nejvýznamnější prognostický faktor u sarkomů měkkých tkání dospělých (10, 18) a jeho význam je tak značný, že tvoří nezbytnou součást klinických stagingových systémů pro sarkomy. Cílem vývoje gradingových systémů je identifikovat tumory s příznivou prognózou od sarkomů s prognózou špatnou, se snahou co nejvíce minimalizovat počet případů v neinformativní intermediární kategorii. Byly navrženy různé systémy pro hodnocení stupně malignity sarkomů měkkých tkání, které zahrnovaly nádorový histotyp, buněčnost, jaderné atypie, mitotickou aktivitu, rozsah nekrózy i další histologické parametry.

V současnosti nejužívanější gradingové systémy jsou „French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group“ (FNCLCC) systém, vytvořený v roce 1984 a systém „National Cancer Institute“ (NCI) americké provenience (19, 20), starší pouze o několik měsíců. V obou případech jde o třístupňové systémy, uznávané Světovou zdravotnickou organizací. Jsou velmi podobné a jejich základem jsou tři histologické proměnné, které jsou nositelem prognostické informace v multivariačních analýzách – histotyp nádoru, mitotická aktivita a rozsah nádorové nekrózy. Histologický „grade“ je zejména nezávislým prediktivním faktorem vývoje metastatické choroby u asi 90% sarkomů měkkých tkání dospělých a celkového přežití. V menší míře má histologický „grade“ potenciál předpovědi lokální recidivy, kde je nejvýznamnějším parametrem kvalita resekčních okrajů. Ve skupině „low-grade“ lézí metastazuje 5–10% případů, v intermediární kategorii 25–30% a u „high-grade“ tumorů metastazuje 50–60% případů. Histologický „grade“ by měl být vždy součástí patologické zprávy u jakéhokoli primárního sarkomu měkkých tkání dospělých.

Problematické aspekty histologického gradingu

U části typů sarkomů měkkých tkání nebyla prognostická hodnota gradingu potvrzena. Tento fakt se týká maligních tumorů periferní nervové pochvy, rhabdomyosarkomů, angiosar-

komů, extraskeletálních myxoidních chondrosarkomů, alveolárních sarkomů měkkých částí, světlobuněčných a epiteloidních sarkomů (21). Rovněž nebyla jeho užitečnost prokázána u sarkomů trávicího traktu nebo ženského genitálního traktu (22).

Někteří autoři dokonce zpochybňují prognostický význam histologického gradingu jako parametru univerzálně aplikovaného na všechny typy sarkomů měkkých tkání (23) a lze nalézt i studie, kdy histologický „grading“ ani „staging“ nebyly nezávislými prognostickými faktory (24).

V důsledku značné heterogennosti typů a subtypů nádorů měkkých tkání existuje značná diskrepance typingu i mezi zkušenými patology (10), což se samozřejmě promítá do jeho reprodukovatelnosti. I nenádorové reaktivní léze, jako je ischemická fasciitis, mohou být v důsledku přítomnosti vysoké mitotické aktivity a nekrózy mylně klasifikovány jako agresivní sarkomy.

Neméně kontroverzním bodem je typ biptického vzorku, na kterém je možné „grade“ stanovit. Některým nádorům měkkých tkání je zcela vlastní výrazná intralezionální morfologická heterogenita, která implikuje možné významné riziko odběru a vyšetření nerepresentativních oblastí nádoru, zvláště při objemově limitovaném vzorku nádorové tkáně. V malých vzorcích je hodnocení takových parametrů, jako je rozsah nádorové nekrózy, problematické a stanovení histologického „grade“ je nespolehlivé, pokud není přítomen evidentní vysoce maligní tumor (25).

Vysoce žádoucí by bylo vytvoření standardních protokolů pro diagnostiku sarkomů měkkých tkání s definovanými požadavky na optimální vzorek pro patologickou analýzu (17) a mělo by být zvažováno častější užití iniciálních otevřených incizních biopsií pro zvýšení diagnostické/gradingové přesnosti a pro získání dostatečného množství tkáně pro cytogenetická vyšetření a hluboké zmrazení pro budoucí studie. Změny vyvolané neoadjuvantní chemoterapií nebo radioterapií často znemožňují smysluplné patologické hodnocení resekčních preparátů.

Histologický „grade“ by měl být určen u neléčených nádorů, protože radioterapie nebo chemoterapie mohou indukovat nekrózu a/ nebo snížit mitotickou aktivitu. Aplikace histologického gradingu u recidivujících tumorů je rovněž problematická (7).

I mezi specialisty je prokazována značná interpersonální variabilita při hodnocení jednotlivých komponent gradingových systémů. Při určování histotypu, rozsahu nekrózy a mitotické

aktivity shoda nepřesahuje 60–70% (10). Získaná hodnota mitotické aktivity je pod značným vlivem možného vyšetřování nerepresentativní oblasti, tkáňové fixace, tloušťky řezů a plochy zorného pole užitého mikroskopu. Pro potřeby počítání mitotických figur jsou nutné kvalitně zhotovené preparáty, diferencovat jiné možné struktury (apoptotická tělíska, jádra mastocytů apod.) a výběr regionů preparátu s nejvyšším počtem mitotických figur (26).

Budoucnost gradingu

Stanovení histologického „grade“ je vždy zatížené určitou chybou a jsou stále hledány objektivnější parametry agresivity sarkomů měkkých tkání. Mezi studované faktory patří DNA ploidita, imunohistochemicky detekovaná exprese molekul asociovaných s buněčným cyklem, buněčnou adhezí a další (27, 28), mezi molekulární typ fúzního transkriptu např. u synoviálních sarkomů (29, 30). Zatím však molekulární parametry histologického gradingu sarkomů měkkých tkání nevytěžily a četné studie poskytují navzájem si odporující výsledky. Je nutné si uvědomit, že rostoucí počet komplikovaných analýz je doprovázen ekvivalentním nárůstem metodických chyb, artefaktů a nákladů materiálových i osobních (10).

Statistická analýza komponent gradingových systémů na rozsáhlých souborech sarkomů měkkých tkání nevyhnutelně přehlíží parametry, které mají význam pouze u vzácných histologických typů. Je tedy pravděpodobné, že schéma určení stupně malignity bude navrženo, či alespoň modifikováno, pro každý histotyp sarkomu (10). Protože terapie sarkomů měkkých tkání je v současnosti často zahajována po primární diagnóze na podkladě biopsie silnou jehlou, měly by být gradingové systémy adaptovány na tento typ materiálu.

Závěry

Histopatologické vyšetření je v diagnostice nádorů měkkých tkání dosud zcela esenciální a měly by být vyšetřeny všechny hluboké měkotkáňové masy a povrchové afekce větší než 5 cm, pokud se evidentně nejedná o benigní tukové nádory. Široce dostupné imunohistochemické metody detekce exprese různých proteinů umožňují specificky klasifikovat značný počet tzv. „high-grade“ nediferencovaných pleomorfních sarkomů, což narušuje pojetí MFH jako reprodukovatelné a nejčastější entity. Velmi efektivním diagnostickým nástrojem je u části sarkomů detekce specifických balancovaných translokací např. metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH).

V současnosti populární trend diagnostiky pomocí biopsií silnou jehlou by měl být revizován a měly by být vypracovány standardizované protokoly pro diagnostiku tumorů měkkých tkání. Již primární diagnostika a léčba by měla probíhat ve velkých centrech s důrazem na multidisciplinární přístup.

V současnosti nejužívanější histologické gradingové systémy NCI a FNCLCC, původně konstruované pro sarkomy měkkých tkání končetin a na bioptický materiál typu incizní biopsie či resekce, mají potenciál predikce prognózy, zvláště rozvoje metastatické choroby a celkového přežití, u 90 % případů sarkomů měkkých tkání. Určení stupně malignity není užitečné u jistých histotypů a u viscerálních sarkomů. Problematické je rovněž jeho užití u recidivujících sarkomů. Přes intenzivní výzkum dosud nebyly konvenční gradingové systémy nahrazeny žádným jiným metodickým přístupem.

Literatura

1. Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, et al. Epidemiological aspects of soft tissue sarcomas (STS) – consequences for the design of clinical STS trials. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1705–1710.
2. Heim-Hall J, Yohe SL. Application of immunohistochemistry to soft tissue neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132(3): 476–489.
3. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. World Health Organization Classification of Tumours; vol 5. Lyon, France: IARC Press; 2002.
4. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54: 94–109.
5. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006; 48: 3–12.
6. Oda Y, Tamiya S, Oshiro Y, et al. Reassessment and clinicopathological prognostic factors of malignant fibrous histiocytoma of soft parts. *Pathol Int*. 2002; 52: 595–606.
7. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005; 353: 701–711.
8. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(5): 644–649.
9. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(5): 656–663.
10. Brown FM, Fletcher CD. Problems in grading soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol*. 2000; 114(Suppl): S82–89.
11. Palmer HE, Mukunyadzi P, Culbreth W, et al. Subgrouping and grading of soft-tissue sarcomas by fine-needle aspiration cytology: a histopathologic correlation study. *Diagn Cytopathol*. 2001; 24: 307–316.
12. Alvegård TA, Berg NO. Histopathology peer review of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 1845–1851.
13. Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW. Consultative (expert) second opinions in soft tissue pathology. Analysis of problem-prone diagnostic situations. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116: 473–476.
14. Fisher C. The value of electronmicroscopy and immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue sarcomas: a study of 200 cases. *Histopathology*. 1990; 16(5): 441–454.
15. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res*. 2002; 62: 135–140.
16. Segal NH, Pavlidis P, Antonescu CR, et al. Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics. *Am J Pathol*. 2003; 163: 691–700.
17. Borden EC, Baker LH, Bell RS, et al. Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 1941–1956.
18. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001; 91: 1914–1926.
19. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft tissue sarcomas of adults: study of pathological prognostic variables and definition of histopathological grading system. *Int J Cancer*. 1984; 33: 37–42.
20. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, et al. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*. 1984; 53: 530–541.
21. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 2001; 91: 1914–1926.
22. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 1448–1453.
23. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, et al. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992; 70: 2816–2822.
24. Lin CN, Chou SC, Li CF, et al. Prognostic factors of myxofibrosarcomas: implications of margin status, tumor necrosis, and mitotic rate on survival. *J Surg Oncol*. 2006; 93: 294–303.
25. Graadt Van Roggen JF. The histopathological grading of soft tissue tumours: current concepts. *Current Diagnostic Pathology*. 2001; 7: 1–7.
26. Hasegawa T. Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int*. 2007; 57: 121–125.
27. Plaat BE, Muntinghe FL, Molenaar WM, et al. Clinical outcome of patients with previously untreated soft tissue sarcomas in relation to tumor grade, DNA ploidy and karyotype. *Int J Cancer*. 1997; 74: 396–402.
28. Schneider-Stock R, Ziegeler A, Haeckel C, et al. Prognostic relevance of p53 alterations and Mib-1 proliferation index in subgroups of primary liposarcomas. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 2830–2835.
29. Kawai A, Woodruff J, Healey JH, et al. SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *N Engl J Med*. 1998; 338: 153–160.
30. Guillou L, Benhattar J, Bonichon F, et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in patients with synovial sarcoma: a multicenter, retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4040–4050.

MUDr. Karel Veselý, Ph.D.

*I. patologicko-anatomický ústav LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
karel.vesely@fnusa.cz*