Sarkome

Klassifikation entlang morphologischer und genetischer Kriterien

Sarkome bilden eine sehr heterogene Gruppe seltener Tumoren mit sehr unterschiedlichem Malignitätspotenzial. Ihre Diagnostik – nicht nur histopathologisch, sondern auch klinisch und radiologisch – stellt bis heute eine große Herausforderung dar. Die diagnostischen Algorithmen beruhen auf histopathologischer Untersuchung, ergänzt durch immunhistochemische und molekularpathologische Parameter. Dabei können zunehmend spezifische molekulare Aberrationen genutzt werden, wobei die pathogenen Mechanismen durchaus für viele weitere Tumorerkrankungen eine generelle Bedeutung besitzen. Somit sind Sarkome vielfach seltene Erkrankungen, aus deren Verständnis sich aber generelle, onkogene Mechanismen ableiten lassen.

Spezifische genetische Aberrationen – krankheitsübergreifende Mechanismen

Viele der pathogenen Mechanismen, die Proliferation, Wachstum und Anti-Apoptose bei oft sehr kleinen Sarkomentitäten in spezifischer Weise deregulieren, haben sich als generell gültige onkogene Prinzipien erwiesen, die sowohl in soliden Tumoren als auch lymphatischen und leukämischen Erkrankungen eine Rolle spielen.

Dies gilt sowohl für die Aktivierung von Onkogenen durch Mutationen, wie z. B. *c-KIT* in gastrointestinalen Stromatumoren (GIST; [1, 2]) oder Amplifikationen von *c-MYC* in Angiosarkomen [3], genauso wie für spezifische Translokationen, etwa Translokationen zwischen *EWS*- und *ETS*-Genen in Ewing-

Sarkomen und anderen Weichgewebstumoren ([4]; s. ausführliche Tabelle in F. Chibon und J.M. Coindre in diesem Heft) und auch für Mechanismen der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, etwa *RB*-Deletionen [5] oder *p53*-Inaktivierung durch *MDM2* [6].

Als ein Beispiel zeigt **Abb. 1** die krankheitsübergreifende Aktivierung der durch die Typ-III-Rezeptortyrosinkinase *c-KIT* gesteuerten Signaltransduktion in ganz unterschiedlichen Erkrankungen. Allerdings sind die Aktivierungsmechanismen und spezifischen Mutationstypen bzw. die Überexpression in GIST, Mastozytose, Angiosarkom, Keimzelltumoren, Melanom oder adenoidzystischen Karzinomen oft tumortypspezifisch und reflektieren den individuellen Pathogeneseweg der jeweiligen Tumorentitäten.

Exemplarisch zeigt **Tab. 1** ausgewählte Translokationen und Alterationen, die auch bei anderen Tumoren pathogenetisch eine Rolle spielen. In dieser Tabelle sind zugleich solche Alterationen markiert, die in bislang histologisch unterschiedlich definierten Entitäten gefunden wurden und zur Vereinheitlichung solcher Entitäten im Sinne einer molekular definierten Entität geführt haben. Solche Beispiele belegen, dass das bei Karzinomen so bewährte Konzept einer histogenetisch abgeleiteten Definition von Tumorentitäten bei Sarkomen nicht trägt.

Gensignaturen, Prognose und Prädiktion

Neben der präzisen Deskription einer Sarkomentität erlangen die prognostische

Einstufung der biologischen Aggressivität sowie die Prädiktion einer adjuvanten Therapie immer weitere klinische Bedeutung in der Sarkomdiagnostik. Hierfür hat sich im Sinne eines Goldstandards in Europa das Grading-System der „Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer“ (FNCLCC) durchgesetzt.

In sehr spannenden, ganz aktuellen Arbeiten sind erste Ergebnisse veröffentlicht worden, dass sich durch Genexpressionsprofile quantitative molekulare Parameter ableiten lassen, die eine präzisere Risikoeinstufung – gerade auch der mittleren G2-Gruppe – erlauben als die konventionellen histologischen Parameter [7]. Die dankenswerterweise speziell für das IAP- (Internationale Akademie für Pathologie-) Tutorial 2011 zur Verfügung gestellte Übersichtsarbeit von Chibon und Coindre in diesem Heft fasst in sehr profunder und ausführlicher Weise den gegenwärtigen Stand zur Bedeutung dieser prognostischen und prädiktiven Gensignaturen zusammen.

Solche globalen Signaturen bilden jedoch nur generelle Parameter der Tumorseignatur ab. Die Bedeutung der systematischen Analytik einzelner Sarkomentitäten durch komplette genomische Profile wird in einer noch neueren Arbeit von Nakayama zu Synovialsarkomen deutlich [8]. Hier zeichnet sich ab, dass sich auch diese scheinbar so klar definierte Sarkomentität durch eine ganzheitlich genomische Analytik in weitere klinisch bedeutsame Subgruppen trennen lässt. Unsere eigene Arbeitsgruppe in der deutschen Sarkomforschungsgruppe KO.SAR verfolgt parallel hierzu einen Ansatz, durch

Abb. 1 ◀ Immunhistochemische Darstellung einer pathogen aktivierten c-KIT-Rezeptor-Expression in unterschiedlichen Tumorentitäten: **a** spindelzelliger gastrointestinaler Stromatumor, **b** Mastozytoseinfiltration im Knochenmark, **c** Angiosarkom, **d** tubuläre Keimzellneoplasie des Hodens (TIN), **e** spindelzelliges akrolentiginöses Melanom, **f** adenoid-zystisches Speicheldrüsenkarzinom

Charakterisierung epigenetischer Mechanismen der Chromatinstruktur neue Mechanismen zu definieren, die über die De-regulation von Ongenen hoch aggressive von niedrig aggressiven Sarkomen unterscheiden [9].

Somit ist die Sarkomforschung weltweit hoch aktiv, und es ist zu erwarten, dass auch die bislang gegenüber einer molekularen Subklassifikation so hartnäckige Gruppe der „High-grade-Sarkome“ ohne Liniendifferenzierung diagnostisch wie auch therapeutisch in naher Zukunft besser zugänglich sein wird.

Wenn tatsächlich durch solche genetische und epigenetische Signaturen in der täglichen Diagnostik klinisch rele-

vante Parameter für Prognose und Prädiktion abgeleitet werden können, ist es wichtig, dass diese rigoros validiert werden, in einer Qualität, die der von prospektiven und randomisierten Arzneistoffprüfungen gleich kommt. Hierzu haben *Chibon* und *Coindre* in ihrem Beitrag für dieses Heft drei Grundsätze aufgestellt, die als „Nadelöhr“ für jedes „Gensignaturkamel“ Geltung haben werden. Ein molekularer Parameter muss

- mit dem Outcome einer Tumorerkrankung in spezifischer Weise assoziiert sein,
- in einem unabhängigen Patientenkollektiv (prospektiv) validiert werden,

- sich in einer multivariaten Analyse als unabhängig von anderen Prognosefaktoren erweisen.

Sarkome im Erwachsenenalter

Das Haupttutorial „Sarkome im Erwachsenenalter“ der Internationalen Akademie für Pathologie (IAP) im Februar 2011 in Bonn macht den zwangsläufig vergeblichen Versuch, in sehr kurzer komprimierter Form die wesentlichen Sarkomentitäten, den Stand des Wissens zur molekularen Pathogenese sowie wesentliche Differenzialdiagnosen und Probleme in der Alltagsdiagnostik zusammenzufassen. Der hier vorliegende Themenband

Tab. 1 Beispiele genetischer Alterationen bei Weichgewebstumoren, die auch bei anderen Tumoren eine pathogenetische Rolle spielen

Genetische Alteration	Mesenchymaler Indextumor	Weitere betroffene Neoplasien
ALK-Translokation	Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor (verschiedene Translokationspartner)	Anaplastisches Lymphom (verschiedene Translokationspartner) Adenokarzinom der Lunge (<i>EML4-ALK</i>)
<i>EWSR1</i> -Translokation (mit Genen aus der ETS-Familie)	Ewing-Sarkom ^a	Tumoren aus der PNET-Familie ^a <i>ETS</i> - (<i>ERG</i> -, <i>ETV1</i> -, <i>ETV4-TMPRSS2</i> -) Translokationen bei Prostatakarzinomen
<i>EWSR1-CREB1</i> -Translokation	Angiomatoides fibröses Histiozytom	Gastrointestinales Klarzellensarkom
<i>EWSR1-ATF1</i> -Translokation	Angiomatoides fibröses Histiozytom	Peripheres Klarzellensarkom
<i>FUS-DDIT3</i> -Translokation	Myxoides Liposarkom ^a	Rundzelliges Liposarkom ^a
<i>ASPL-TFE3</i> -Translokation	Alveoläres Weichteilsarkom	Xp11-Translokationskarzinom der Niere
<i>ETV6-NTRK3</i> -Translokation	Infantiles Fibrosarkom ^a	Zellreiches kongenitales mesoblastisches Nephrom ^a , sekretorisches Mammakarzinom, analoge Speicheldrüsenkarzinome (akute Leukämien)
<i>SMARCB1</i> - (<i>INI-1</i> -)Inaktivierung (Deletion, Mutation oder Translokation)	Rhabdoidtumor ^a	Atypischer teratoider/rhabdoider Tumor ^a , epitheloides Sarkom, proximaler Typ MPNST
<i>FUS-CREBL1/2</i> -Translokationen	„Low grade“ fibromyxoides Sarkom ^a	Hyalinisierender Spindelzelltumor mit Riesenrosetten ^a , sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom ^a
Wnt-Pathway-Aktivierung (<i>β-Catenin</i> -, <i>APC</i> -Mutationen)	Desmoidfibromatose	Kolorektales Karzinom
<i>RB1</i> -Inaktivierung	Spindelzelllipom, hochdifferenziertes spindelzelliges Liposarkom	Retinoblastom, Osteosarkome
<i>MYC</i> -Amplifikation	Strahleninduziertes Angiosarkom	Zahlreiche aggressive Neoplasien
<i>NF1</i> -Verlust (Mutationen, Deletionen)	Neurofibrome, MPNST	GIST
<i>NF2</i> -Verlust	Schwannome	Perineuriome, Meningeome
<i>KIT</i> -Mutationen	GIST	Mastozytose. (akrolentiginöse oder mukosale) Melanome, Seminome, Dysgerminome, akute myeloische Leukämien
<i>PDGFRA</i> -Mutationen	GIST	Inflammatorische fibroide Polypen

^a Der Nachweis identischer Alterationen hat zur konzeptionellen Zusammenfassung der Tumorentitäten geführt.

MPNST maligner peripherer Nervenscheidentumor, GIST gastrointestinaler Stromatumor.

begleitet dieses Tutorial durch weiterführende Beiträge und soll dazu anregen, sich mit der spannenden und häufig für andere Entitäten paradigmatischen Pathologie intensiver auseinanderzusetzen.

R. Büttner

H.-U. Schildhaus

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Büttner

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum
Bonn und Centrum für Integrative
Onkologie CIO Köln/Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
Reinhard.Buettner@ukb.uni-bonn.de

Literatur

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577–580
2. Wardelmann E, Schildhaus HU, Merkelbach-Bruse S et al (2010) Soft tissue sarcoma: From molecular diagnosis to selection of treatment. Pathologic diagnosis of soft tissue sarcoma amid molecular biology and targeted therapies. *Ann Oncol Suppl* 7:VII265–VII269
3. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P et al (2010) MYC high level gene amplification is a distinct feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol* 176:34–39

4. Friedrichs N, Kriegl L, Poremba C et al (2006) Pitfalls in the detection of t(11;22) translocation by fluorescence in-situ hybridization and PCR: a single blinded study. *Diagn Mol Pathol* 15:83–89
5. Friend SH, Bernards R, Rogelj S et al (1986) A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323:643–646
6. Coindre JM, Pedeutour F, Aurias A (2010) Well-differentiated and de-differentiated liposarcomas. *Virchows Arch* 456:167–179
7. Chibon F, Lagarde P, Salas S et al (2010) Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 16:781–787
8. Nakayama R, Nakagawa MS, Hasegawa T et al (2010) Gene expression profiling of synovial sarcoma: distinct signature of poorly differentiated type. *Am J Surg Pathol* 11:1599–1607
9. Schildhaus HU, Riegel R, Hartmann W et al (2010) LSD1 in mesenchymal tumors. (eingereicht)